

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

(Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Markus Steinfath;

Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel

**ISCHÄMISCHE FERN-PRÄKONDITIONIERUNG –
EINE NEUE OPTION ZUR PERIOPERATIVEN
ORGANPROTEKTION BEI HERZCHIRURGISCHEN
PATIENTEN?**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

TORBEN SCHÜTT

aus **Kaltenkirchen**

Kiel (2013)

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Patrick Meybohm

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Tim Attmann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.07.2014

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Die Herzchirurgie	5
1.2 Auswirkungen der Herz-Lungen-Maschine auf den postoperativen Verlauf	6
1.3 Ischämische Fern-Präkonditionierung.....	9
1.4 Fragestellung	11
2. Material und Methoden	12
2.1 Studiendesign	12
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	12
2.3 Screening und Aufklärung	13
2.4 Intervention	14
2.4.1 Interventionsgruppe.....	14
2.4.2 Kontrollgruppe	14
2.5 Narkose und Management der Herz-Lungen-Maschine (HLM).....	15
2.6 Postoperativer Krankenhausaufenthalt.....	15
2.7 Postoperative Organfunktion.....	17
2.7.1 `Sequential Organ Failure Assessment-Score` (SOFA-Score)	17
2.8 Statistische Methoden	19
3. Ergebnisse	21
3.1 Allgemeine Daten.....	21
3.1.1 Demografische Daten	21
3.1.2 Vorerkrankungen und Vormedikation	23
3.1.3 Operative Eingriffe.....	24
3.1.4 Intraoperative Daten.....	25
3.2 Daten des postoperativen Intensivstationsaufenthalts	25
3.2.1 Blutprodukte.....	25
3.2.2 Drainageverluste.....	25
3.2.3 Postoperative Beatmungsdauer	27
3.2.4 Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation.....	27
3.3 Organfunktion auf der Intensivstation.....	28
3.3.1 `Sequential Organ Failure Assessment-Score` (SOFA-Score)	28
3.3.2 Postoperative Nierenfunktion.....	30
3.3.3 Sonstige klinische Ereignisse	31

3.4 Krankenhausverweildauer	32
4. Diskussion	33
4.1 Gesamtbeurteilung	33
4.2 Beurteilung des postoperativen Intensiv- und Krankenhausaufenthalts	34
4.3 Beurteilung der Ereignisse auf der Intensivstation	37
4.4 Einflussfaktoren und Methodenkritik.....	40
4.5 Schlussfolgerung und Ausblick.....	42
5. Zusammenfassung.....	44
6. Literaturverzeichnis.....	45
7. Abbildungsverzeichnis	51
8. Tabellenverzeichnis.....	52
9. Abkürzungsverzeichnis.....	53
10. Danksagung.....	54
11. Eidesstattliche Erklärung	55
12. Lebenslauf.....	56
13. Projektbezogene Publikationen	57

1. Einleitung

1.1 Die Herzchirurgie

Die Herzchirurgie besitzt eine hohe Bedeutung. Dies zeigt sich nicht nur in der geflügelten Redewendung einer „Operation am offenen Herzen“, sondern vielmehr durch knapp 96.000 kardiochirurgische Operationen in Deutschland (Gummert et al. 2011).

Auch wenn es seit dem Jahre 2000 einen diskreten aber kontinuierlichen Rückgang des Anteils der isolierten Koronarchirurgie gibt, überwiegt dieser Bereich weiterhin mit knapp 60.000 Operationen jährlich (Cremer, J 2006). Durchgeführt werden diese nach Gummert et al. in einer beständigen Zahl von 79 herzchirurgischen Zentren deutschlandweit.

Der Großteil der Eingriffe wird am kardioplegierten Herzen mithilfe der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt. Die HLM kam erstmalig bei einer Operation im Jahr 1953 zum Einsatz, bei der ihr Erfinder John H. Gibbon eine 18-jährige Patientin mit Vorhofseptumdefekt Typ II operierte (Gibbon 1954). So war es erstmals möglich, die Pumpfunktion des Herzens und die Oxygenierungsfunktion der Lunge durch ein extrakorporales Ersatzsystem zu gewährleisten. In der Folge wurde durch ständige Verbesserungen der Technik die anfangs hohe Letalität deutlich gesenkt und somit stellt die HLM bis heute das Standardverfahren bei Operationen am offenen Herzen dar und ermöglicht dem Chirurgen somit die Operation am stillstehenden Herzen.

Auffällig ist, dass das Patientenkollektiv in der Kardiochirurgie zunehmend älter wird. Waren im Jahre 2004 noch 7,8 % der Patienten 80 Jahre und älter, betrug der Anteil im Jahr 2010 schon 12,4 %. In diesem Zusammenhang stagnierte allerdings die Sterblichkeitsrate auf einem stabilen Niveau von 2,8 % bei aorto-koronaren Bypass-Operationen (Gummert et al. 2005 und Gummert et al. 2011).

Die Sinnhaftigkeit einer herzchirurgischen Operation bemisst sich im Besonderen bei älteren Patienten in der postoperativen Lebensqualität. In diesem Zusammenhang zeigt sich, dass nach einem erfolgreichen Eingriff die altersentsprechende Lebensqualität in den überwiegenden Fällen wiedererlangt werden kann (Friedrich et al. 2009). Zurückzuführen sind diese positiven Ergebnisse auf das hohe medizinische Niveau der deutschen Herzchirurgie, Kardiotechnik und Kardioanästhesie.

Insbesondere an die Anästhesie stellt das Patientenkollektiv besondere Anforderungen. Verschiedene strukturelle Veränderungen am Herzen, insbesondere an den Herzkranzgefäßen und den Herzklappen, beeinträchtigen es in seiner Funktion als zentrales Kreislauforgan.

Zusätzlich leiden die Patienten oftmals an weiteren relevanten Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Nikotinabusus, Herzrhythmusstörungen sowie einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK).

Einige diese Erkrankungen erhöhen allerdings nicht nur das perioperative Risiko, sondern stellen bereits vorgeschaltet einen großen Teil der Ursachen für die pathologischen Veränderungen am Herzen dar, welche den Eingriff notwendig machen. Hierbei steht die Artherosklerose mit den degenerativen Veränderungen an Herzstrukturen wie Herzkranzgefäßen, Herzklappen und der herznahen Aorta im Vordergrund.

Bei der Aortocoronaren-Bypassoperation (ACB) wird eine Stenose einer Koronararterie im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit durch ein autologes Gefäßtransplantat überbrückt.

Der Aortenklappenersatz (AKE) stellt ein Operationsverfahren bei Aortenklappenstenose oder – insuffizienz dar, die Mitralklappenrekonstruktion findet Verwendung bei der Behandlung einer Mitralklappeninsuffizienz.

Bei einer aneurysmatisch erweiterten Aorta ascendens, oftmals auch verursacht durch artherosklerotische Gefäßveränderungen, wird diese durch eine Gefäßprothese ersetzt (Aorta ascendens-Ersatz).

1.2 Auswirkungen der Herz-Lungen-Maschine auf den postoperativen Verlauf

Eine Operation unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine stellt für den menschlichen Körper eine große Belastung dar und besitzt trotz moderner und verbesserter operativer, kardiotechnischer und anästhesiologischer Technik eine relevante Rate an Komplikationen.

Diese können nahezu alle Organsysteme betreffen und sind neben den unmittelbaren chirurgischen und anästhesiologischen Komplikationen auch eine spezifische Problematik der extrakorporalen Blutzirkulation.

Als Ursache scheint eine Entzündungsreaktion und oxidativer Stress im Vordergrund zu stehen (De Hert 2008). Da das gesamte Blut des Patienten während der Bypass-Zeit in Kontakt mit Fremdoberflächen des Schauchsystems und den Rollerpumpen der HLM steht, wird eine Kaskade von Entzündungsreaktionen ausgelöst. Durch Bildung von inflammatorischen Zytokinen und Endotoxinen kommt es zu einem `Systemic Inflammatory Response Syndrom` (SIRS). Daher wird in zunehmendem Maße versucht, verkleinerte HLM-Systeme mit biokompatiblen Oberflächen einzusetzen (Maharaj und Laffey 2004). Grundsätzlich kommen für ein SIRS mit nicht-infektiologischer Ursache auch Traumata sowie größere chirurgische Eingriffe infrage. Daher ist die Ursache der überschießenden

Immunreaktion im Zusammenhang mit dem kardiochirurgischen Eingriff multifaktoriell in der Operation und in dem Einsatz der HLM zu sehen (Laffey et al. 2002).

Ein weiteres Problem stellt die Kombination von Ischämie mit nachfolgendem Reperfusionsschaden dar. Hierbei kommt es nach einem ischämischen Ereignis ähnlich wie bei der oben beschriebenen Entzündungskaskade zu einer Freisetzung von Sauerstoffradikalen mit der Folge einer Expression von pro-inflammatorischen Genen. Organschäden sind auch hier die Folge (Yellon und Hausenloy 2007). Da die Aorta in der Herzchirurgie für einen Teil der Operation geklemmt und damit die Koronardurchblutung unterbrochen wird, steht insbesondere für das Herz die Gefahr eines Ischämie-/Reperfusionsschadens im Mittelpunkt.

Zusätzlich triggert der Fremdkörperoberflächenkontakt das Gerinnungssystem. Die Aktivierung des Gerinnungssystems hat einen negativen Einfluss auf verschiedene Organfunktionen und weist eine Korrelation mit dem klinischen Outcome auf (Allan et al. 2010).

Außerdem wird in der Literatur die pulmonale Dysfunktion als häufig auftretende Komplikation beschrieben (Chaney et al. 2000). Hierbei scheint neben den oben genannten Gründen zusätzlich die minimierte oder ausgesetzte Ventilation während der HLM-Phase ursächlich zu sein (Muller et al. 1989). Da eine postoperative pulmonale Störung oftmals mit einer prolongierten Beatmungs- und damit auch Intensivaufenthaltsdauer assoziiert ist, spielt dieser Punkt für den Patienten eine entscheidende Rolle in der Genesungsphase nach seiner Herz-Operation.

Die Niere ist ein weiteres durch die HLM affektiertes Organ. Hierbei reicht die Spanne von einer sehr häufigen leichtgradigen Erhöhung der Retentionsparameter bis hin zu einer Dialysepflichtigkeit in 1 – 2 % der Fälle (Chertow et al. 1997). Grund für diese renalen Komplikationen scheint neben den inflammatorischen Vorgängen während der HLM eine ischämische Komponente zu sein. Diese ist bedingt durch den nicht-pulsatilen Fluss der HLM (Alghamdi und Latter 2006), die geringere Transportkapazität des hämodilutierten Blutes (Karkouti et al. 2005) sowie vasodilatierende Effekte der Mediatoren im Rahmen des o. g. SIRS.

Durch Manipulation an der herznahen Aorta im Zusammenhang mit der Kanülierung und Aortenklammung, insbesondere bei vorbestehender Artherosklerose, kann es zur Embolisation kommen. Diese kann prinzipiell jedes Organ betreffen, doch die schwerwiegendsten Komplikationen ergeben sich durch zerebrale Embolien. Einen Schlaganfall erleiden im Rahmen der Kardiochirurgie 1 – 3 % der Patienten (Boeken et al.

2005), allerdings sind in der Literatur Raten von ca. 50 % kognitiver Dysfunktionen unmittelbar nach dem Eingriff beschrieben (Newman et al. 2001). Diese schienen aber nicht nur durch Mikroembolien bedingt zu sein, sondern auch durch einen Ischämie-Reperfusionsschaden (Hogue et al. 2006) sowie ausgeschüttete Endotoxine (Mathew et al. 2003).

Kardiale Komplikationen manifestieren sich zumeist als Rhythmus- und Pumpfunktionsstörungen. Nach Einsatz der HLM leiden ca. 30 % der Patienten an Vorhofflimmern, was weitere negative Ereignisse zum Beispiel zerebraler Natur zur Folge haben kann (Mathew et al. 2004). Rechts- bzw. linksventrikuläre Dysfunktionen stellen eine weitere Komplikation dar (Selvanayagam et al. 2004 und Pegg et al. 2008). Ursächlich scheint zum einen eine schlechte respektive aufgehobene Koronarperfusion während des CPB zu sein, zum anderen ein folgender Reperfusionsschaden (Baehner et al. 2012).

Insgesamt ergibt sich also eine große Bandbreite an Organkomplikationen in der Herzchirurgie. Dem stehen bereits mehrere Therapiestandards mit dem Ziel einer Organprotektion gegenüber.

Mit Hilfe des Wärmeaustauschers der Herz-Lungen-Maschine sowie gekühlter Kardioplegielösungen erfolgt die Induktion einer systemischen milden Hypothermie. Diese reduziert den Sauerstoffbedarf des Organismus und verlängert so die Ischämietoleranz (Nathan et al. 2001). Zielwert bei dieser milden Hypothermie ist eine nasale Temperatur von 32-34°C, bei einem Aorta Ascendens-Ersatz kurzzeitig auch eine tiefe Hypothermie mit einer nasalen Temperatur von 22-24°C. Problematisch ist allerdings die Zunahme der Blutviskosität bei Hypothermie. Daher erfolgt im Rahmen der Operation in der HLM eine Hämodilution mittels kristalloider oder kolloidaler Flüssigkeiten.

Der reversible Herzstillstand während der Bypasszeit erfolgt mithilfe der Kardioplegielösung. Diese kaliumreiche Flüssigkeit wird antegrad über die Aortenwurzel in die Koronarien und ggf. retrograd über den Sinus coronarius appliziert, führt zu einem Herzstillstand und erreicht damit eine Myokardprotektion.

Einige tierexperimentelle und auch klinische Studien konnten eine myokardprotektive Wirkung von volatilen Anästhetika, insbesondere von Sevofluran, bei herzchirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation nachweisen (De Hert et al. 2005). Die Mechanismen des Schutzes sind noch nicht komplett verstanden, doch scheint es bei dieser pharmakologischen Präkonditionierung eine Beeinflussung der mitochondrialen kaliumabhängigen ATP-Kanäle zu geben.

Anknüpfend an diese Beobachtungen stellt die sogenannte ischämische Fern-Präkonditionierung (‘Remote Ischemic Preconditioning’, RIPC) einen weiteren interessanten Ansatz zur perioperativen Organprotektion dar.

1.3 Ischämische Fern-Präkonditionierung

Das Problem des Ischämie-/ Reperfusionsschaden ist allgegenwärtig in der Medizin und wurde bereits 1960 erstmalig beschrieben (Jennings et al. 1960). So spielt dieser eine Rolle bei kardialen und neuronalen Ischämien, bei denen nicht nur die Unterversorgung in der Primärphase eines akuten Myokardinfarktes oder Schlaganfalls ursächlich für die Schäden ist, sondern auch die nachfolgende Phase des Reperfusionsschadens. Aber auch Patienten auf Intensivstationen scheinen insbesondere in Phasen von hämodynamischer Instabilität oder Oxygenierungsproblemen einen Ischämie-/ Reperfusionsschaden zu erleiden.

Da auch in der Kardiochirurgie aufgrund des Abklemmens der Aorta ascendens insbesondere das Herz gefährdet für einen Ischämie-/ Reperfusionsschaden ist, sind Strategien zur Verhinderung bzw. Minimierung des Ischämie-/ Reperfusionsschadens in diesem Gebiet von hoher Bedeutung.

Eine interessante Methode bietet in diesem Zusammenhang das Phänomen der ischämischen Präkonditionierung. Erste Hinweise auf diesen Mechanismus ergaben sich bei Beobachtungen von Patienten mit schwerer Angina pectoris, welche einen Herzinfarkt bei gleichem Schweregrad häufiger überlebten als Patienten mit einem erstmaligen Verschluss eines Koronargefäßes (Solomon et al. 2004 und Iglesias-Garriz et al. 2001). Ähnliches wurde bei Patienten mit einem Schlaganfall und vorhergehender TIA bemerkt (Weih et al. 1999). Subletale ischämische Prozesse scheinen also im Körper einen endogenen Schutz gegenüber nachfolgenden weiteren ischämischen Ereignissen zu bilden.

Einen ersten Nachweis in einer tierexperimentellen Studie ergab sich bereits 1986. So konnte am Hundemodell die Infarktgröße und die myokardiale Dysfunktion nach kurzzeitigen vorhergehenden Koronarokklusionen verringert werden (Murry et al. 1986).

Eine unmittelbare Übertragung dieser Methode in die klinische Medizin ist allerdings problematisch, da die Notwendigkeit einer ischämischen Prozedur direkt an einem vulnerablen Zielorgan selbst zu Schäden führen könnte. Beispielsweise würde dies bezogen auf die Herzchirurgie bedeuten, dass kurz vor Anschluss der HLM eine Koronararterie mehrfach unterbunden werden müsste.

Im weiteren Verlauf ergab sich, dass auch kurze Ischämien entfernter Organe wie Dünndarm und Niere (Gho et al. 1996) sowie am Skelettmuskel (Birnbaum et al. 1997) eine Protektion des Herzens zur Folge haben. Diese Erkenntnis brachte die Methode näher an die klinische Anwendung und wurde ischämische Fern-Präkonditionierung genannt.

Der genaue Mechanismus dieses Phänomens ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Ein angeborener Schutzmechanismus könnte zur gesteigerten Toleranz gegenüber ischämischen Ereignissen führen. Humorale Mediatoren scheinen hierfür verantwortlich zu sein, wie beispielsweise Adenosin (Liem et al. 2002), Bradykinin (Schoemaker und van Heijningen 2000) und das "Calcitonin-gene-related-protein" (Wolfrum et al. 2005). Diese Theorie würde auch erklären, warum die Präkonditionierung an einem entfernten Organ Wirkung hat, da die gebildeten Faktoren mit dem Blut in den gesamten Körper ausgeschwemmt werden. Intrazellulär spielt vermutlich die Aktivierung des mitochondrialen kaliumabhängigen ATP-Kanals eine Rolle im Protektionsmechanismus (Heidbreder et al. 2008).

Diskutiert werden außerdem weitere Wirkungsansätze wie ein neuronaler Reflexbogen (Gho et al. 1996) oder eine durch verminderte Caspaseaktivität ausgelöste Apoptosereduktion (Yadav et al. 1999).

Insbesondere die Anwendung der kurzzeitigen Ischämie am Oberarm zur Konditionierung wurde weiter verfolgt und in zahlreichen Studien untersucht. Erstmals klinisch angewandt wurde diese in einer Studie mit 37 Kindern, welche sich einer Korrektur angeborener Herzfehler unter Einsatz der HLM unterzogen (Cheung et al. 2006). RPC verringerte postoperativ den myokardialen Schaden, den Einsatz positiv inotroper Medikamente und verbesserte die Lungenfunktion.

Im Jahr darauf wurde als wegweisende Erkenntnis aus der Erwachsenen-Herzchirurgie eine "Proof-of-principle"-Studie veröffentlicht (Hausenloy und Yellon 2008). Im Rahmen einer elektiven Bypass-Operation wurde als Präkonditionierungsreiz dreimalig eine Ischämie am Oberarm für 5 Minuten mithilfe einer Blutdruckmanschette erzeugt. Postoperativ zeigten sich zu mehreren Zeitpunkten eine signifikant verringerte Freisetzung von Troponin T in der Interventionsgruppe und damit ein geringerer myokardialer Zellschaden.

Weitere Studien bestärken die Vermutung einer protektiven Wirkung von RPC in der Herzchirurgie (Cheung et al. 2006 und Venugopal et al. 2009).

Interessanterweise ist der schützende Effekt der ischämischen Präkonditionierung auch an nicht-kardialem Gewebe nachgewiesen worden. Von besonderem Interesse im Zusammenhang mit Operationen und HLM sind tierexperimentelle Studien, welche positive

Einflüsse auf das Gehirn (Glazier et al. 1994) und auf die Niere (Turman und Bates 1997) beschrieben haben.

Den initial positiven Ergebnissen stehen allerdings auch einige aktuelle Arbeiten entgegen, welche die Wirkung von RIPC nicht nachweisen konnten. In der Studie von Rahman et al. reduzierte RIPC nicht den myokardialen Zellschaden oder die Häufigkeit renaler Komplikationen (Rahman et al. 2010). Ähnliche Resultate lieferte eine russische Studie aus dem Jahre 2012 (Lomivorotov et al. 2012).

Insgesamt besteht trotz anfänglicher Euphorie also eine widersprüchliche Studienlage bezüglich der ischämischen Fern-Präkonditionierung, insbesondere im Rahmen der Herzchirurgie. Speziell bezüglich des Einsatzes bei Hochrisiko-Patienten von Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus und im Zusammenhang mit komplexen Eingriffen ist ein potentieller Benefit nicht eindeutig geklärt. Die weiterhin recht hohe Komplikationsrate bei Operationen mit der HLM lässt eine weitere Untersuchung dieser potentiellen perioperativen Organprotektion aber nötig und sinnvoll erscheinen.

1.4 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll den Einfluss einer absichtlich induzierten 4-maligen Ischämie für 5 Minuten am Oberarm mithilfe einer Blutdruckmanschette auf eine perioperative Organprotektion bei elektiven herzchirurgischen Eingriffen unter Verwendung einer HLM eruieren.

Insbesondere soll in diesem Zusammenhang die Hypothese untersucht werden, dass RIPC postoperativ zu einem geringeren Bedarf an Blutprodukten, niedrigeren Drainageverlusten, kürzeren Beatmungsdauern und Liegedauern auf der Intensivstation sowie dem Krankenhaus führt und dass die Rate an Organdysfunktionen nach RIPC geringer ist.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive klinische Studie mit einem randomisierten, doppel-blinden, kontrollierten Studiendesign (www.clinicaltrials.gov; Identifier: NCT00877305).

Das Gesamtkollektiv bestand aus 120 Patienten, die sich zwischen dem 20. Januar 2009 und dem 28. April 2010 einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig – Holsteins, Campus Kiel, unterzogen haben. Die 120 Patienten wurden in zwei nahezu gleich große Gruppen randomisiert: 58 Patienten wurden der Interventionsgruppe zugeteilt und erhielten die Fern - Präkonditionierung (RIPC-Gruppe), 62 Patienten wurden in die Kontrollgruppe aufgenommen.

Die Untersuchung wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität Kiel unter dem Aktenzeichen A165/08 genehmigt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Patienten, die folgende Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen:

- Elektiver herzchirurgischer Eingriff mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) in milder (32-34°C) oder tiefer (22-24°C) Hypothermie (ACB, AKE, MKE, MKR, Ascendensersatz oder Kombinationseingriff aus den aufgezählten Operationen)
- Alter > 18 Jahre
- Schriftliche Einverständniserklärung

Es wurden folgende Ausschlusskriterien festgesetzt:

1. Operation:

- Operation in Normothermie bei 36°C
- Re- Operation

- Notfall- Indikation der Operation

2. Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen:

- Ejektionsfraktion < 30 %
- Chronisches Vorhofflimmern
- pAVK an oberer Extremität
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten 7 Tage
- Apoplex innerhalb der letzten 2 Monate

3. Kognition:

- Kognitive oder sprachliche Barrieren
- MMST (Mini-Mental-Status-Test) < 24 Punkten

4. Weitere Begleiterkrankungen:

- Akute Infektion (Leukozytenzahl von < 20.000 Tsd./ μ l oder CRP > 30 mg/l)
- Kreatininwert > 2,0 mg/dL
- COPD mit FEV1 < 50%
- Heparin-induzierte-Thrombozytopenie (HIT)

5. Sonstiges:

- Schwerer Alkohol- oder Drogenabusus
- Einnahme von Neuroleptika, Nicorandil, Glibenclamid zum Zeitpunkt der OP
- Neurologische Vorerkrankung (Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Epilepsie, Morbus Alzheimer)
- Teilnahme an einer anderen Studie zum Zeitpunkt der Operation

2.3 Screening und Aufklärung

Am Vortag der elektiven Operation wurden anhand des Operationsplanes und der vorhandenen Akten geeignete Patienten der peripheren Stationen der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig – Holstein, Campus Kiel, für die Studie identifiziert. Daraufhin erfolgte eine mündliche und schriftliche Aufklärung. Diese beinhaltete das Ziel der Studie, die praktische Durchführung, das Verweigerungsrecht sowie die Möglichkeit aus der Untersuchung jederzeit auszusteigen. Jedem Patienten wurde ein Aufklärungsbogen ausgehändigt.

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurden wichtige demografische Daten sowie relevante Vorerkrankungen und die Vormedikation erfasst.

Um das individuelle präoperative Risiko der Studienpatienten für postoperative Komplikationen zu quantifizieren, wurde der additive EuroSCORE (‘European System for cardiac operative Risk Evaluation’) angewendet. Dieser einfache, speziell für die Herzchirurgie entwickelte Test, summiert Parameter bezüglich demografischer Daten der Patienten, des Zustandes des Herzens und der jeweiligen Operation zu einem Gesamtscorewert (Nashef et al. 1999).

2.4 Intervention

Am Tag vor der Operation wurden die Patienten in zwei verschiedene Studiengruppen randomisiert.

2.4.1 Interventionsgruppe

Den Patienten in der Interventionsgruppe wurde nach der Narkoseeinleitung eine Blutdruckmanschette am rechten oder linken Oberarm angelegt. Mit dieser wurde ein Druck von 200 mm Hg für 5 Minuten appliziert, sodass eine Ischämie der jeweiligen Extremität resultierte. Anschließend folgte eine 5-minütige Reperfusionphase mit 20 mm Hg Blutdruckmanschette (*Abbildung 1*). Diese Zyklen wurden 4-mal wiederholt. Das 40-minütige Procedere war stets vor Beginn des kardiopulmonalen Bypasses beendet.

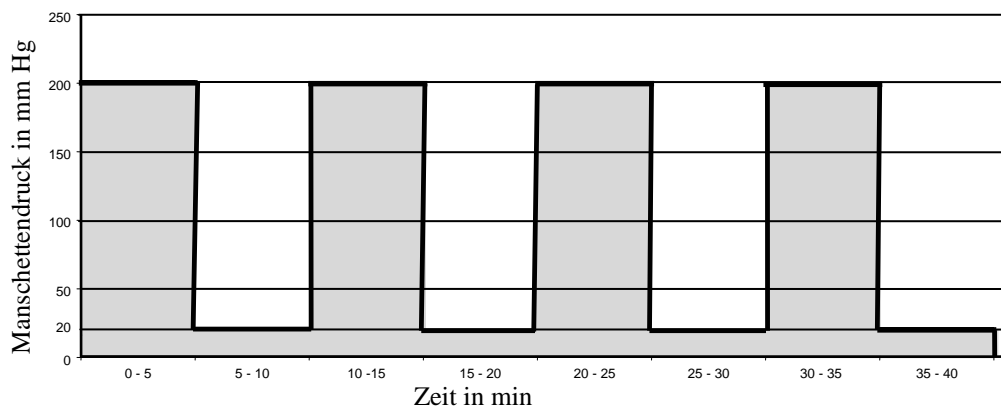


Abb. 1: Zeitintervalle und Manschettendruck in der Interventionsgruppe

2.4.2 Kontrollgruppe

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten ebenfalls nach Narkoseeinleitung eine Blutdruckmanschette um den rechten oder linken Oberarm. Allerdings wurde hier keine Ischämie erzeugt, da die Manschette nur auf 20 mm Hg aufgepumpt wurde.

2.5 Narkose und Management der Herz-Lungen-Maschine (HLM)

Bei allen Patienten wurde die Narkose standardisiert als totalintravenöse Anästhesie mit Propofol (Propofol Lipuro, Braun, Melsungen) und Sufentanil (Sufenta Mite, Janssen Cilag, Neuss) durchgeführt. Als Induktionsdosis kamen hierbei 1,5 mg/kg Propofol und 0,5 µg/kg Sufentanil zum Einsatz. Zur Muskelrelaxation wurden 0,6 mg/kg Rocuronium (Esmeron, Essex Pharma, München) verabreicht.

Nach Intubation erfolgte die Instrumentierung mittels arteriellem und zentralvenösem Dreilumenkatheter, das Monitoring umfasste Relaxometrie sowie Narkosetiefemessung mittels Bispektralindex (BIS).

Die Narkoseaufrechterhaltung erfolgte ebenfalls mit Propofol und Sufentanil in Dosierungen von 3-6 mg/kg/h (Propofol) und 0,8-1,5 µg/kg/h (Sufentanil).

Der Einsatz der HLM ermöglicht optimale operative Bedingungen und ersetzt während der Operation die kardiale Pumpfunktion sowie den pulmonalen Gasaustausch.

Nach Anschluss an die Herz-Lungenmaschine wurde das Herz mit dem Ziel einer Kardioprotektion sowie zur Erzeugung eines reversiblen Herzstillstandes, antegrad und bei Bedarf retrograd mit kalter Blutkardioplegielösung nach Buckberg perfundiert (Mischung aus kristalloider kardioplegischer Lösung mit oxygeniertem Blut im Verhältnis von 1:4).

Das Management der HLM umfasste einen non-pulsatilen Fluss von 2-3 Liter pro Minute pro Quadratmeter Körperoberfläche, einen mittleren arteriellen Blutdruck von 55–65 mmHg sowie einen Hämatokrit von ca. 25%-30%. Die Operation wurde in milder Hypothermie (nasale Temperatur 32-34°C) durchgeführt. Bei Patienten mit einem Aorta ascendens - Ersatz wurde zusätzlich kurzzeitig ein tiefer hypothermer Herz-Kreislaufstillstand (nasale Temperatur bei 22-24°C) induziert. Durch die Kühlung wird der Sauerstoffverbrauch des Körpers und vor allem des Herzens erheblich gesenkt.

Bei allen Patienten wurden die gesamte HLM-Zeit sowie die Aortenklammzeit dokumentiert.

2.6 Postoperativer Krankenhausaufenthalt

Die Patienten wurden unmittelbar postoperativ intubiert, druckkontrolliert beatmet im BIPAP-Modus (Biphasic Positive Airway Pressure) mit dem Intensivbeatmungsgerät Evita XL (Dräger, Lübeck) und sediert auf die herzchirurgische Intensivstation (ITS) verlegt.

Die Extubation erfolgte, sobald folgende Kriterien erfüllt waren:

- Ausreichende Vigilanz
- Vorhandene Schutzreflexe
- Normothermie (36,5-37,5°C)
- Adäquater pulmonaler Gasaustausch

Die Dauer der postoperativen Beatmung wurde notiert. Als Startzeitpunkt wurde die Aufnahme auf der ITS definiert, als Endzeitpunkt die Extubation.

Nach Möglichkeit wurden die Patienten innerhalb 24 Stunden postoperativ auf die Normalstation verlegt, wenn folgende Dinge zutrafen:

- Adäquate Orientierung
- Hämodynamische Stabilität (keine vasoaktiven Substanzen)
- Suffiziente Eigenatmung und Gasaustausch

Idealerweise wurden die Patienten im Anschluss nach 5-7 Tagen in eine Rehabilitationseinrichtung entlassen.

Die Dauer des Krankenhaus- und Intensivaufenthaltes wurde für alle Studienpatienten erfasst. Um die Vergleichbarkeit aller Patientendaten zu gewährleisten, wurde als Beginn des Krankenhausaufenthaltes der erste präoperative Tag festgelegt. So hatten kurzfristige Verschiebungen keinen Einfluss auf die gesamte Krankenhausverweildauer. Bei Patienten, die postoperativ in ein anderes Krankenhaus verlegt wurden, wurde der Entlassungstermin dem Entlassungsbrief des peripheren Krankenhauses entnommen.

Zusätzlich wurden bei allen Patienten Drainageverluste und der Bedarf an Blutprodukten auf der ITS dokumentiert. Erfasst wurden außerdem wichtige Komplikationen im postoperativen Verlauf, wie Schlaganfall, Wundinfektionen, Re-Operation, Re-Intubation bei respiratorischer Insuffizienz, sowie eine Wiederaufnahme auf die Intensivstation. Hierbei wurde eine Re-Intubation sowie eine erneute Aufnahme auf die ITS aus Gründen, die lediglich mit der Re-Operation im Zusammenhang standen, nicht erneut mitgezählt. Bei diesen Fällen erfolgte allerdings eine Addition der wiederholten Beatmungs- bzw. ITS-Aufenthaltsdauer zu einer Gesamtsumme während des Krankenhausaufenthalts.

2.7 Postoperative Organfunktion

2.7.1 `Sequential Organ Failure Assessment-Score` (SOFA-Score)

Der postoperative intensivmedizinische Krankheitsverlauf sowie ein mögliches Organversagen wurden mit Hilfe des SOFA-Scores dargestellt. Dieser wurde von der `European Society of Intensive Care Medicine` (ESICM) entwickelt (Vincent et al. 1996).

Die Aussagekraft des Scores besteht lediglich in der Beschreibung der aktuellen Funktion der Organe, denn eine Vorhersagekraft bezüglich des Verlaufes oder der Prognose des Patienten ist nur eingeschränkt möglich und war nicht Fokus der aktuellen Studie. Der Vorteil des SOFA-Scores besteht in seiner Einfachheit und Übersichtlichkeit, sodass eine tägliche Erhebung und Berechnung möglich ist.

Innerhalb der sechs verschiedenen Organsysteme kann jeweils ein Punktescore zwischen 0 (keine Funktionsstörung) bis 4 (schwere Funktionsstörung) vergeben werden, wobei bei einem Wert von ≥ 3 ein Organversagen des jeweiligen Organs angenommen werden kann.

Bei allen Patienten wurde der SOFA-Score jeweils alle 24 Stunden erhoben, solange die Patienten auf der Intensivstation lagen, allerdings nur bis maximal 120 Stunden postoperativ (maximal 5 Analysen pro Patient).

Folgendes Vorgehen zur Bestimmung des Scores wurde bei der vorliegenden Studie zur Bestimmung des SOFA-Scores praktiziert:

- Das **kardiovaskuläre System** wurde über den niedrigsten mittleren arteriellen Druck (MAD) sowie die höchste Katecholamindosierung, die für mindestens eine Stunde bestand, evaluiert.
- Die **pulmonale Funktion** wurde mittels des Horowitz-Index, also dem Verhältnis des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks zu inspiratorischer Sauerstoffkonzentration, bestimmt.
- Das **Gerinnungssystem** wurde mithilfe der niedrigsten Thrombozytenanzahl dargestellt.
- Die **Nierenfunktion** wurde mittels der höchsten Serum-Kreatinin-Konzentration definiert.
- Die **Leberfunktion** wurde mittels der höchsten Gesamt-Bilirubin-Konzentration definiert.
- Die **zerebrale Funktion** wurde unter Zuhilfenahme der `Glasgow Coma Scale` (GCS) bestimmt. Bei einem sedierten Patienten wurde dieser Wert geschätzt unter Berücksichtigung der klinischen Situation und der Annahme, dass keine

Sedativa verabreicht wurden. Dieses Vorgehen ist laut Vincent et al. so zulässig und gewährleistet unter konsequenter Anwendung bei allen Patienten eine hohe Vergleichbarkeit (Vincent et al. 1996).

Die Summe aus den einzelnen Punktwerten erlaubt eine Darstellung der klinischen Gesamtsituation. Dies wird auch als „Maximum-SOFA-Score“ beschrieben (Moreno et al. 1999).

Tabelle 1 zeigt zusammenfassend den Algorithmus bei der Bestimmung des SOFA-Scores.

Tabelle 1: SOFA-Score Berechnung

	<i>Punktwerte</i>			
<i>Organsysteme</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Kardiovaskulär:				
MAD/ Katecholamine	MAP < 70 mmHg	-	Suprarenin oder Noradrenalin ≤ 8 ml/h (80kg)/ 9 ml/h (90kg)/ 10 ml/h (100kg)	Suprarenin oder Noradrenalin < 8 ml/h (80kg)/ 9 ml/h (90kg)/ 10 ml/h (100kg)
Lunge:				
PaO ₂ /FiO ₂	301-400	201-300	101-200	≤100
Gerinnungssystem:				
Thrombosyten (x10 ³ /mm ³)	100-149	50-99	20-49	<20
Niere:				
Kreatinin (mg/dl)	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	≥ 5
Leber:				
Gesamtbilirubin (mg/dl)	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	≥12
Zentrales Nervensystem:				
GCS	13-14	10-12	6-9	<6

MAD= mittlerer arterieller Druck

PaO₂= arterieller Sauerstoffpartialdruck

FiO₂= inspiratorische Sauerstoffkonzentration

GCS= `Glasgow Coma Scale`

2.7.2 Postoperative Nierenfunktion

Die Nierenfunktion wurde neben dem SOFA-Score anhand eines weiteren Klassifikationssystems für Nierenschäden dokumentiert.

Das akute Nierenversagen ist gekennzeichnet durch eine plötzliche Verschlechterung der Nierenfunktion, die sich in einem Abfall der Filtrationsleistung widerspiegelt. In diesem Zusammenhang kommt es zu einer Akkumulation von harnpflichtigen Substanzen im Körper, wozu auch das Stoffwechselprodukt aus der Muskulatur Kreatinin zählt.

Da das akute Nierenversagen mit einer Anurie eher den Endpunkt einer Nierenschädigung darstellt, wird aktuell von dem `Acute Kidney Injury Network` (AKIN) die akute Nierenschädigung in verschiedene Stadien eingeteilt.

In diesem Zusammenhang erweiterte das Netzwerk 2007 die bis dahin benutzte RIFLE-Klassifikation zu den folgenden AKIN-Stadien (Mehta et al. 2007).

Die AKIN-Einteilung benötigt den Ausgangswert vom Kreatinin des Patienten und beurteilt die Entwicklung dieses Markers innerhalb eines Zeitraums von 48 Stunden postoperativ:

- *AKIN-Stadium I*: Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl oder um das 1,5- bis 2- fache der Ausgangswertes
- *AKIN-Stadium II*: Anstieg des Serum-Kreatinins um das 2- 3- fache
- *AKIN-Stadium III*: Anstieg des Serum-Kreatinins um mehr als das 3- fache oder um $\geq 4,0$ mg/dl mit einem akuten Anstieg von $\geq 0,5$ mg/dl

Die Einteilung in die verschiedenen Stadien erfolgte bei allen Studienpatienten nach der oben aufgeführten AKIN-Klassifikation einmalig 48 Stunden postoperativ.

2.8 Statistische Methoden

Die Daten der vorliegenden Dissertation stammen aus einer umfangreich angelegten klinischen Studie, welche noch weitere Endpunkte untersuchte, die jedoch nicht Gegenstand der aktuellen Arbeit sind: postoperative neurokognitive Defizite, postoperatives Outcome sowie verschiedenste molekularbiologische Analysen hinsichtlich potentieller RIPC-Signalwege (Albrecht et al. 2012).

Die statistische Auswertung und Darstellung erfolgte mittels des wissenschaftlichen Statistikprogramms Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

Die Analyse der untersuchten Parameter bezüglich Unterschiede der beiden Studiengruppen fand mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests statt.

Bei kategorischen Daten wurde zur Auswertung der Pearson Chi-Quadrat-Test verwendet.

Die grafische Darstellung erfolgte stets mittels `Box-Whisker-Plots`.

Für die Feststellung eines signifikanten Unterschiedes wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Daten

3.1.1 Demografische Daten

Insgesamt wurden 120 Patienten (97 Männer und 23 Frauen) in die Studie eingeschlossen. Alle Teilnehmer unterzogen sich einer elektiven kardiochirurgischen Operation unter Einsatz der HLM.

Die vorliegende Arbeit stellt eine Substudie der ersten 120 Patienten im Rahmen einer großen Untersuchung mit 180 Patienten dar. Daher ergab sich die etwas ungleiche Verteilung mit 58 Patienten in der RIPC-Gruppe und 62 Kontrollpatienten.

Abbildung 2 gibt einen Überblick über den Ablauf vom Screening bis zur Randomisierung. Zwecks besserer Übersicht wurden hierzu die Ausschlusskriterien zu übergeordneten Kategorien zusammengefasst.

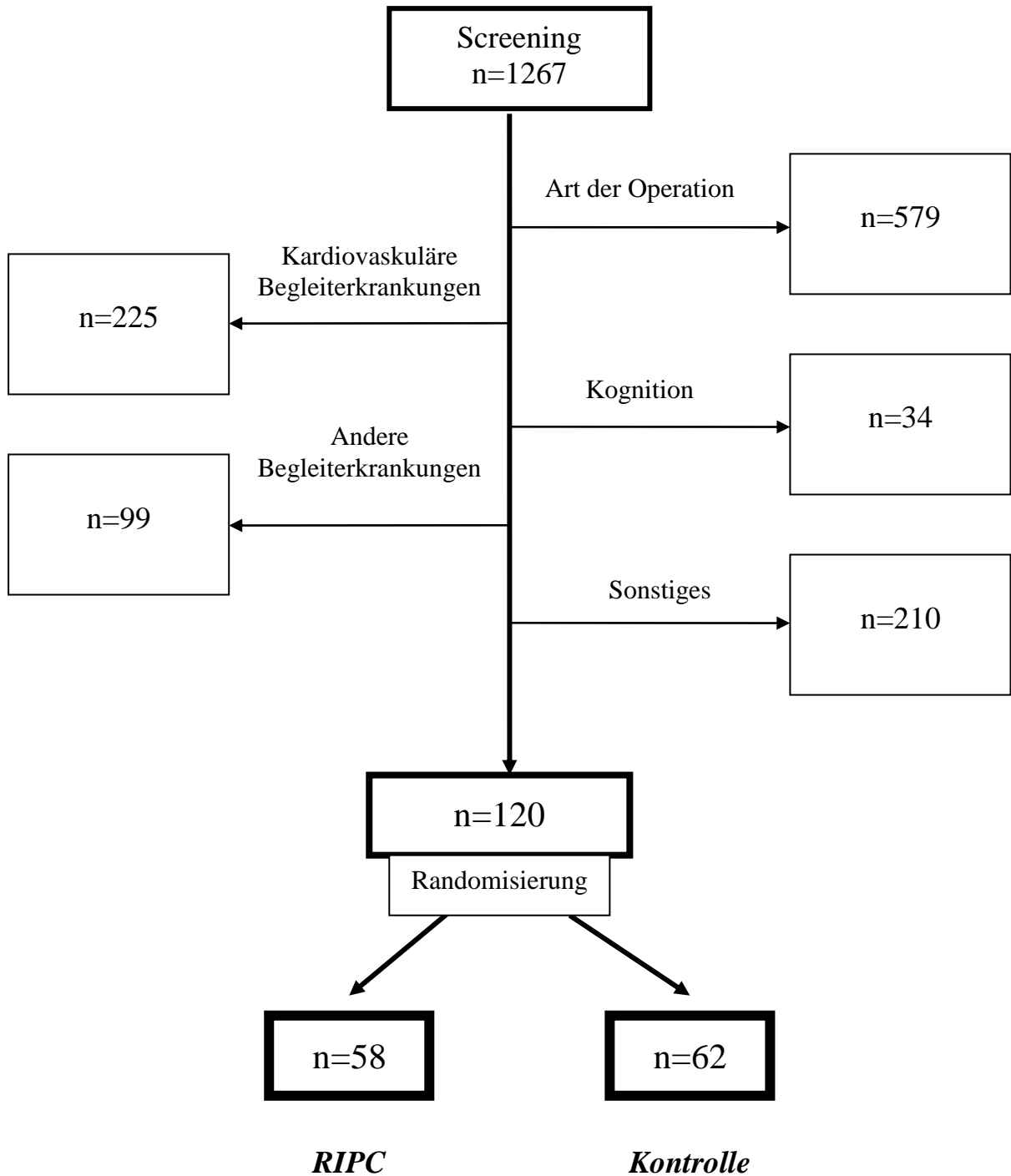


Abb. 2: Ablauf des Screeningverfahrens und Verteilung der Ausschlusskriterien

Aufgelistet sind die zusammengefassten Ausschlusskriterien mit der jeweiligen ausgeschlossenen Patientenanzahl; RIPC: Studiengruppe mit ischämischer Fern-Präkonditionierung

Im Median war die RIPC-Gruppe mit 70 Jahren etwas älter als die Kontrollgruppe mit 68 Jahren. Der EuroSCORE, welcher das präoperative Risiko evaluiert, ergab in beiden Studiengruppen im Median einen Wert von 4.

Insgesamt ergaben sich innerhalb der demografischen Daten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Demographie

	<i>RIPC (n = 58)</i>	<i>Kontrolle (n = 62)</i>
Alter (Jahre)	70 {63; 75}	68 {59; 73}
Geschlecht m/w	45/ 13 (78%/ 22%)	52/ 10 (84%/ 16%)
Körpergröße (cm)	175 {170; 180}	176 {172; 180}
Gewicht (kg)	81 {74; 89}	83 {76; 89}
CCS	2 {2; 2}	2 {2; 2}
NYHA	2 {2; 3}	2 {2; 2}
EuroSCORE	4 {2; 6}	4 {2; 5}
Präoperative EF (%)	70 {60; 75}	66 {59; 75}

Die Daten sind als Median mit der 25 %- und 75 %-Quartile angegeben. Kategorische Daten sind als absolute Anzahl der Patienten sowie als prozentualer Anteil angegeben. Der p- Wert wurde über den Mann-Whitney-U-Test bestimmt; bei kategorischen Daten wurde der Pearson Chi-Quadrat-Test verwendet.

CCS= `Canadian Cardiovascular Society-Klassifikation`

NYHA= `New York Heart Association-Klassifikation`

EF= Ejektionsfraktion

3.1.2 Vorerkrankungen und Vormedikation

Beim Vergleich der relevanten Vorerkrankungen wiesen die Patienten der RIPC-Interventionsgruppe ein signifikant erhöhtes Auftreten an arterieller Hypertonie auf ($p= 0,03$). Die Rate an vorangegangenen Myokardinfarkten war in der RIPC-Gruppe ebenso signifikant höher ($p= 0,005$).

Unterschiede ergaben sich außerdem in der Häufigkeit der präoperativen Gabe von Beta-Blockern ($p= 0,04$), Calcium-Antagonisten ($p= 0,03$) sowie Insulin bzw. Metformin ($p= 0,05$) in der RIPC-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (*Tabelle 3*).

Tabelle 3: Vorerkrankungen/ Vormedikation

	<i>RIPC (n = 58)</i>	<i>Kontrolle (n = 62)</i>
Vorerkrankungen		
Diabetes mellitus	11 (19%)	10 (16%)
Arterieller Hypertonus*	52 (90%)	46 (74%)
Hypercholesterinämie	38 (66%)	30 (48%)
pAVK	5 (9%)	1 (2%)
Raucher (ja/ nein/ ex)	11/ 33 /14 (19%/ 57%/ 24%)	14/ 37 /11 (22%/ 60%/ 18%)
Z. n. Myokardinfarkt*	21 (36%)	8 (13%)
Asthma bronchiale/ COPD	7 (12%)	7 (11%)
Z. n. Schlaganfall	2 (3%)	1 (2%)
Vormedikation		
Betablocker*	40 (69%)	31 (50%)
Nitrate	7 (12%)	3 (5%)
ACE-Hemmer / AT-I-Antagonisten	30 (52%)	32 (52%)
Thrombozytenaggregationshemmer	49 (84%)	44 (71%)
Calciumantagonisten*	18 (31%)	8 (13%)
Cholesterinsenker	30 (52%)	27 (44%)
Insulin / Metformin*	11 (19%)	4 (6%)
Diuretika	15 (26%)	21 (34%)

pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit

COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung

**= $p < 0,05$*

3.1.3 Operative Eingriffe

Die verschiedenen angewandten Operationsverfahren waren in beiden Studiengruppen vergleichbar (Tabelle 4).

Tabelle 4: Operative Eingriffe

	<i>RIPC (n= 58)</i>	<i>Kontrolle (n= 62)</i>
ACB	32 (55%)	35 (56%)
AKE	9 (16%)	9 (15%)
MKR	1 (2%)	1 (2%)
Ascendens-Ersatz	3 (5%)	4 (6%)
Kombinationseingriff	13 (22%)	13 (21%)

ACB= Aortocoronarer Bypass

AKE= Aortenklappenersatz

MKR= Mitralklappenrekonstruktion

3.1.4 Intraoperative Daten

Bezüglich der intraoperativen Daten (HLM-Zeit, Aortenklemmzeit und - Anzahl der distalen Bypassanastomosen) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen (*Tabelle 5*).

Tabelle 5: Intraoperative Daten

	<i>RIPC (n= 58)</i>	<i>Kontrolle (n= 62)</i>
HLM-Zeit (min.)	123 {100; 156}	131 {98; 167}
Aortenklemmzeit (min.)	83 {59; 110}	87 {64; 116}
Bypassanastomosen	3 {2; 3}	3 {2; 4}

HLM= Herz-Lungen-Maschine

3.2 Daten des postoperativen Intensivstationsaufenthalts

3.2.1 Blutprodukte

Für beide Studiengruppen wurden wichtige Parameter des Aufenthalts auf der Intensivstation dokumentiert. Insgesamt benötigten 34 Patienten (59 %) der Interventionsgruppe eine postoperative Transfusion sowie 37 (60 %) Patienten der Kontrollgruppe. Auch in der Summe der einzelnen Blutprodukte, die auf der ITS verabreicht wurden, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (*Tabelle 6*).

Tabelle 6: Blutprodukte

	<i>RIPC (n=58)</i>	<i>Kontrolle (n=62)</i>
EK	1 {0; 2}	1 {0; 2}
FFP	0	0 {0; 4}
TK	0 {0; 1}	0

EK = Erythrozyten-Konzentrat

FFP = Frischplasmen ('Fresh-Frozen-Plasma')

TK = Thrombozyten-Konzentrat

3.2.2 Drainageverluste

Intraoperativ wurden den Patienten meist 2 oder 3 Thoraxdrainagen gelegt. Der Blutverlust über diese Drainagen wurde bei allen Patienten 6 Stunden postoperativ und 24 Stunden postoperativ bestimmt.

Der Median der Interventionsgruppe nach 6 Stunden lag mit 200 ml unter dem der Kontrollgruppe mit 235 ml. Auch bezüglich der Spannweiten zeigten sich in der Kontrollgruppe tendenziell höhere Verluste ($p=0,26$) (Abbildung 3).

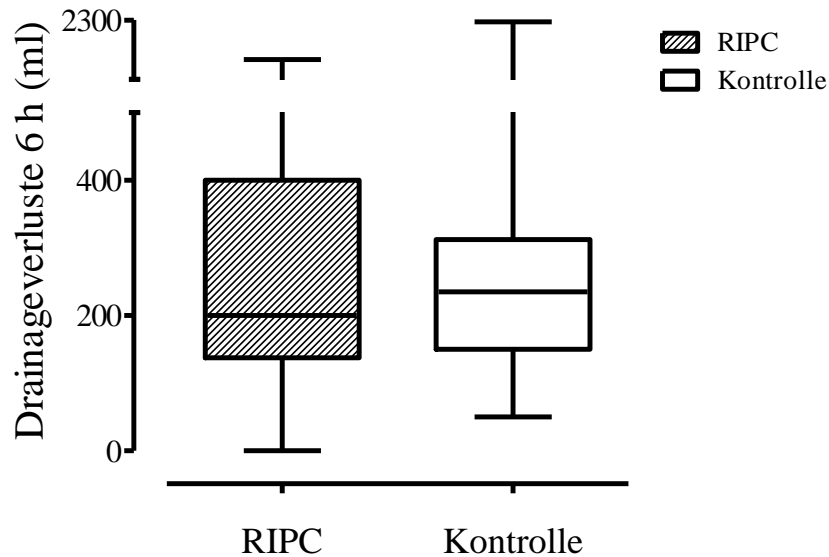


Abb. 3: Drainageverluste 6 Stunden postoperativ

Analyse mittels Mann-Whitney-U-Tests und Darstellung mittels Box-Whisker-Plots; RIPC: Studiengruppe mit ischämischer Fern-Präkonditionierung

Die Gesamt-Drainageverluste nach 24 Stunden ergaben ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen (Abbildung 4).

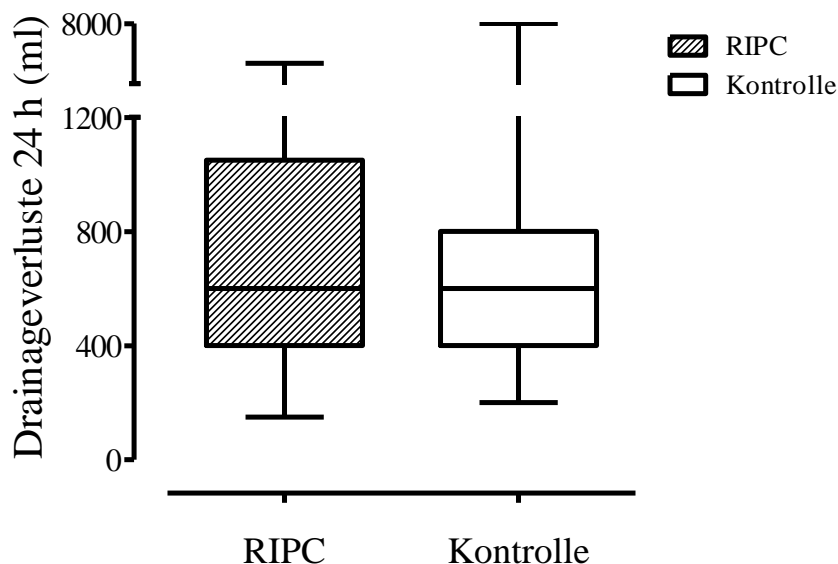


Abb. 4: Gesamt-Drainageverluste 24 Stunden postoperativ

Analyse mittels Mann-Whitney-U-Tests und Darstellung mittels Box-Whisker-Plots; RIPC: Studiengruppe mit ischämischer Fern-Präkonditionierung

3.2.3 Postoperative Beatmungsdauer

Die Beatmungsdauer wurde als Zeitspanne von der Aufnahme auf die ITS bis zur Extubation definiert. Eine etwaige weitere Beatmungsdauer nach Re-Intubation wurde mit der erstmaligen Beatmungsdauer summiert, um eine Gesamtzeit zu ermitteln, in der sich die Patienten postoperativ beatmungspflichtig darstellten. Da in der vorliegenden Studie eine Nicht-invasive Beatmung nicht dokumentiert wurde, ist ein Vergleich nur als Intubationsdauer und damit der invasiven Beatmungsdauer möglich.

Beim Vergleich der beiden Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Sowohl der Median mit 14 Stunden Beatmungsdauer als auch die Spannweite waren vergleichbar (*Abbildung 5*).

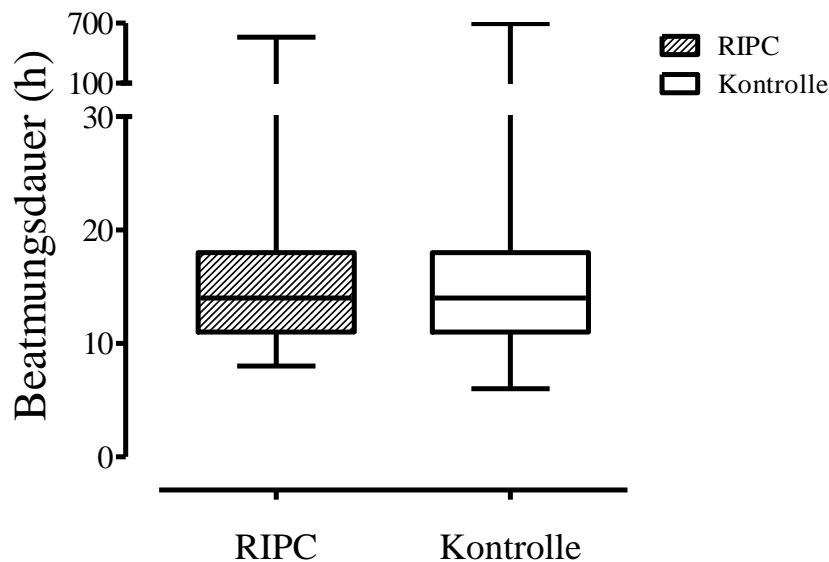


Abb. 5: postoperative Beatmungsdauer

Dauer der postoperativen Beatmung einschließlich Zeiten nach einer etwaigen Reintubation; Analyse mittels Mann-Whitney-U-Tests und Darstellung mittels Box-Whisker-Plots; RPC: Studiengruppe mit ischämischer Fern-Präkonditionierung

3.2.4 Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation nach der Herzoperation wurde bei allen Patienten notiert. Etwaige wiederholte Aufenthalte aufgrund einer Re-Aufnahme auf die ITS wurden zu einer Gesamtdauer aufaddiert.

Im Median lagen die Patienten der beiden Studiengruppen 22 Stunden postoperativ auf der Intensivstation.

Auffällig ist die große Streuung in der Kontrollgruppe (25%-; 75%- Quartil: 19; 41) im

Gegensatz zu der eher engeren Streuung der RIPC-Gruppe (25%-; 75%- Quartil: 20; 25) (Abbildung 6).

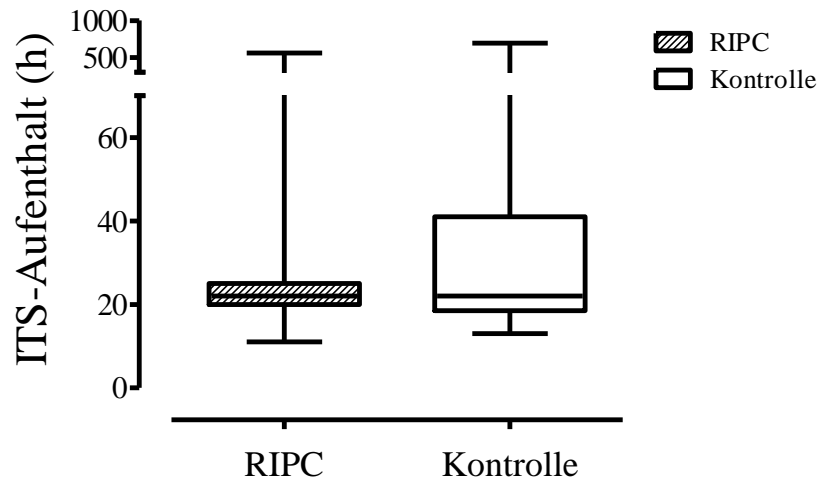


Abb. 6: Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

Analyse mittels Mann-Whitney-U-Tests und Darstellung mittels Box-Whisker-Plots; RIPC: Studiengruppe mit ischämische Fern-Präkonditionierung

3.3 Organfunktion auf der Intensivstation

3.3.1 `Sequential Organ Failure Assessment-Score` (SOFA-Score)

Der SOFA-Score wurde als Indikator für das postoperative Vorliegen eines Organversagens bei den Studienpatienten jeweils alle 24 Stunden (maximal bis 120 Stunden) auf der Intensivstation bestimmt.

Da der Großteil der Patienten am ersten postoperativen Tag auf die Normalstation verlegt wurde, nimmt im Verlauf der SOFA-Score Bestimmungen die Patientenzahl stetig ab.

Die RIPC-Gruppe hatte 24 Stunden postoperativ einen Gesamt-SOFA-Score von 6 im Median, während der Median der Kontrollgruppe bei 7 lag ($p = 0.33$). Der SOFA-Score konnte in beiden Studiengruppen jeweils nur bei 57 Patienten erhoben werden (Abbildung 7).

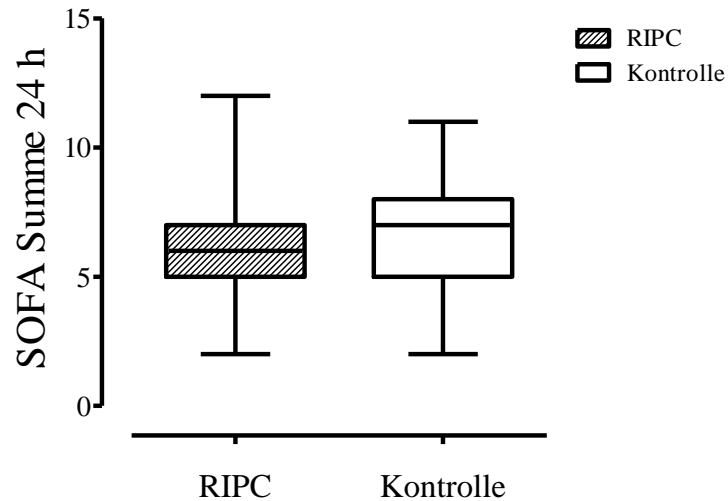


Abb. 7: SOFA-Score nach 24 Stunden

Summation des `Sequential Organ Failure Assessment-Scores` (SOFA-Score) nach 24 Stunden auf der Intensivstation; Analyse mittels Mann-Whitney-U-Tests und Darstellung mittels Box-Whisker-Plots; RIPC-Gruppe: n=57, Kontrollgruppe: n=57; RIPC: Studiengruppe mit ischämischer Fern-Präkonditionierung

Bei der Bestimmung des SOFA-Scores nach 48 Stunden befanden sich nur noch 15 Patienten der RIPC-Gruppe und 17 Patienten der Kontrollgruppe auf der Intensivstation und wurden daher bewertet.

Die Summe des 48h-Scores der Interventionsgruppe lag im Median mit 5 leicht höher als in der Kontrollgruppe mit einem Summenwert von 4.

Die Bestimmung des SOFA-Scores nach 72 Stunden ergab in der Summe einen Median in der RIPC-Gruppe von 4, während der Median in der Kontrollgruppe bei 3 lag.

Nach 96 Stunden ergab sich in der Summe ein Median in der RIPC-Gruppe von 5, während der Median in der Kontrollgruppe bei 3 lag.

Die Bestimmung des SOFA-Scores nach 120 Stunden ergab in der Summe einen Median in der RIPC-Gruppe von 6,5 während der Median in der Kontrollgruppe bei 4,5 lag

(Abbildung 8).

Es lagen zu diesem Zeitpunkt, 120 Stunden postoperativ, nur noch 6 Patienten der Interventionsgruppe und 8 Patienten der Kontrollgruppe auf der ITS und wurden damit bewertet.

Statistische Signifikanzen ergaben sich bei den Bestimmungen des SOFA-Scores nicht.

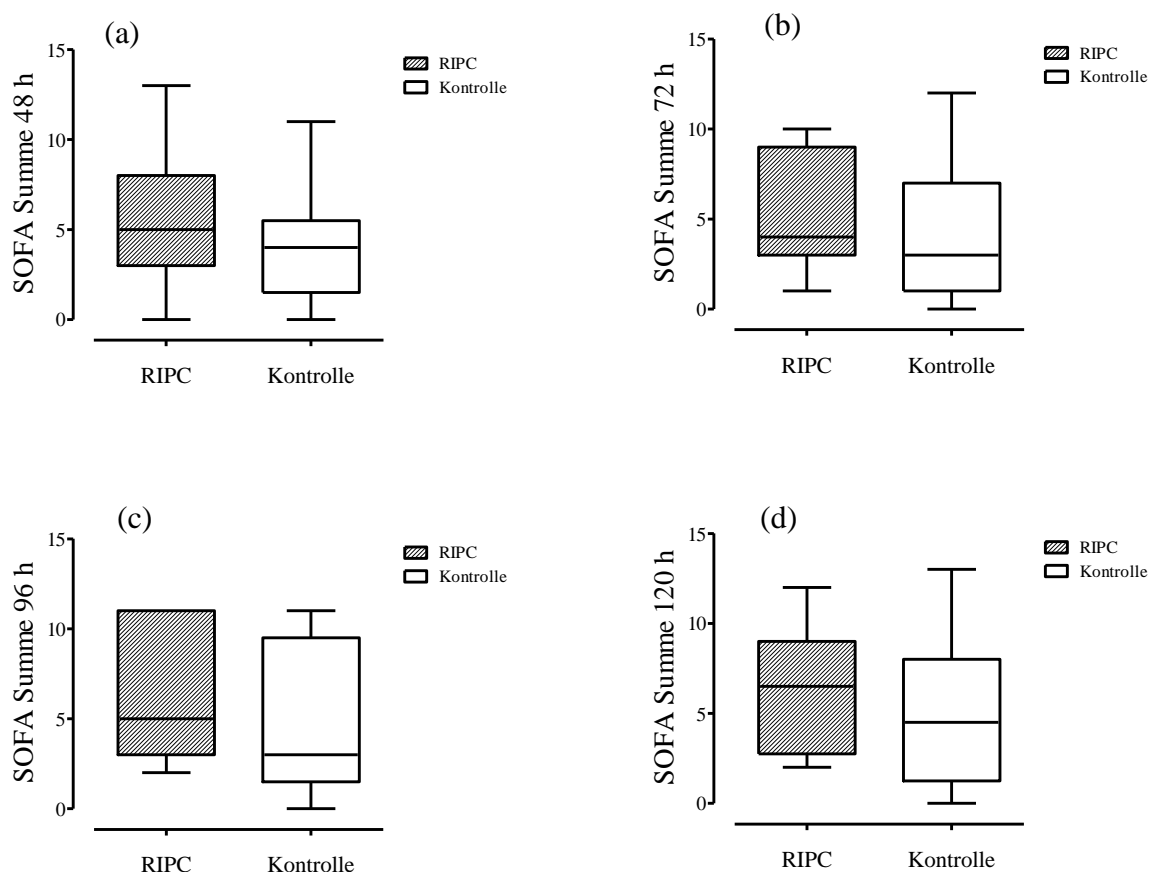


Abb. 8: SOFA-Scores nach 48, 72, 96 und 120 Stunden

Summation des `Sequential Organ Failure Assessment-Scores` (SOFA-Score) nach 48 (a), 72 (b), 96 (c) und 120 Stunden (d) auf der Intensivstation; Analyse mittels Mann-Whitney-U-Tests und Darstellung mittels Box-Whisker-Plots; RIPC-Gruppe: n=57, Kontrollgruppe: n=57; RIPC: Studiengruppe mit ischämischer Fern-Präkonditionierung

3.3.2 Postoperative Nierenfunktion

Innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ wurden die Patienten auf das Vorliegen einer akuten Nierenschädigung entsprechend den `Acute Kidney Injury Network`-Stadien (AKIN-Stadien) untersucht.

Insgesamt zeigten 52 Patienten der RIPC-Gruppe (90 %) sowie 56 Patienten der Kontrollgruppe (90 %) keine relevanten akuten Änderungen der Kreatininwerte auf (Tabelle 7).

Jeweils 5 Patienten in beiden Studiengruppen zeigten einen Kreatinin-Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dl oder um das 1,5- bis 2- fache der Ausgangswertes und wurden als AKIN- I definiert.

Eine akute Nierenschädigung entsprechend des AKIN-Stadiums II wurde bei jeweils einem Patienten in beiden Studiengruppen beobachtet.

Das AKIN-Stadium III trat bei keinem Studienpatienten auf.

Tabelle 7: `Acute Kidney Injury Network`-Studien (AKIN-Stadien)

	<i>RIPC (n=58)</i>	<i>Kontrolle (n=62)</i>
Kein AKIN	52 (90%)	56 (90%)
AKIN I°	5 (8%)	5 (8%)
AKIN II°	1 (2%)	1 (2%)
AKIN III°	0	0

3.3.3 Sonstige klinische Ereignisse

Die vorliegende Studie erfasste bei allen Studienpatienten weitere Ereignisse, die im postoperativen Verlauf auf der Intensivstation bzw. Normalstation auftraten

(Tabelle 8).

Die Rate für Re-Intubation, Wiederaufnahme auf die Intensivstation sowie Re-Operation während des primären Krankenhausaufenthalts war in der Kontrollgruppe im Vergleich zur RIPC-Gruppe erhöht, allerdings ohne statistische Signifikanz.

Es mussten 6 Patienten der Kontrollgruppe bei respiratorischer Insuffizienz re-intubiert werden, während dies in der RIPC-Gruppe nur bei 3 Patienten der Fall war ($p=0.35$).

Eine wiederholte Aufnahme auf die ITS war in der Kontrollgruppe bei 3 Patienten nötig, in der RIPC-Gruppe dagegen bei 2 Patienten ($p=0.70$).

Bei 7 Patienten der Kontrollgruppe war eine Re-Thorakotomie nötig, während dies bei 2 Patienten der RIPC-Gruppe erfolgte ($p=0.10$).

Tabelle 8: Häufigkeit von weiteren postoperativen Ereignissen

	<i>RIPC (n=58)</i>	<i>Kontrolle (n=62)</i>
Re-Intubation	3 (5%)	6 (10%)
ITS-Wiederaufnahme	2 (3%)	3 (5%)
Re-Operation	2 (3%)	7 (11%)
Schlaganfall	3 (5%)	1 (2%)
Wundinfektion/ Wundheilungsstörung*	2 (3%)	0

*= $p < 0,05$

3.4 Krankenhausverweildauer

Die Aufenthaltsdauer der Studienpatienten im Krankenhaus postoperativ wurde analysiert. Damit kurzfristige zeitliche Änderungen der Operationspläne keinen Einfluss auf die Krankenhausverweildauer hatten und damit eine Vergleichbarkeit aller Patienten erreicht werden konnte, wurde stets der direkte präoperative Tag als Tag 1 des Krankenhausaufenthalts definiert.

Die RIPC-Gruppe lag im Median 9 Tage im Krankenhaus. Die Spannweite reichte von 8 Tagen bis 13 Tagen (*Abbildung 9*).

Patienten der Kontrollgruppe dagegen hatten eine Aufenthaltsdauer im Median von 10,5 Tagen mit einer Spannweite von 8 Tagen bis 14 Tagen.

Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,49 allerdings nicht signifikant.

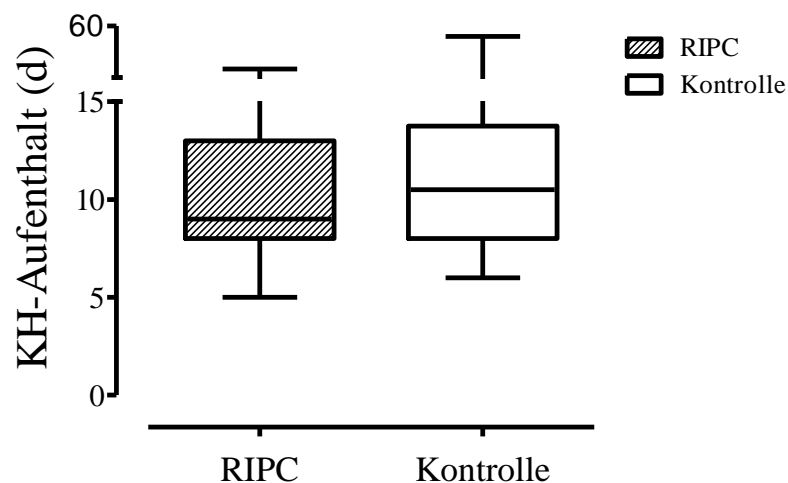


Abb. 9: *postoperative Krankenhausverweildauer*

Analyse mittels Mann-Whitney-U-Tests und Darstellung mittels Box-Whisker-Plots; RIPC: Studiengruppe mit ischämischer Fern-Präkonditionierung

4. Diskussion

4.1 Gesamtbeurteilung

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, den Einfluss der ischämischen Fern-Präkonditionierung bei Herzoperationen mit der Herz-Lungen-Maschine zu untersuchen.

Der Effekt der ischämischen Fern-Präkonditionierung wurde in vorhergehenden Untersuchungen meist bei Patienten mit einer koronaren Bypass-Operation untersucht (Lomivorotov et al. 2012; Thielmann et al. 2010 und Rahman et al. 2010).

Unsere Studie schloss dagegen zusätzlich auch Patienten mit komplexen Eingriffen, wie z. B. einer Klappen-Operation, einem Ersatz der Aorta ascendens oder auch einem Kombinationseingriff ein, um die RIPC-Intervention bei der gesamten Bandbreite der erwachsenen Kardiochirurgie anzuwenden und zu beurteilen.

Zu diesem Zweck wurden die Patienten randomisiert und in zwei Studiengruppen eingeteilt.

Um einen Effekt der ischämischen Fern-Präkonditionierung auf den postoperativen Verlauf zu detektieren, wurden verschiedene Parameter des Intensivaufenthaltes wie der Bedarf an Blutprodukten, Drainageverluste, Beatmungsdauer, Liegedauer sowie weitere Ereignisse gegenübergestellt. Außerdem wurde die gesamte postoperative Verweildauer im Krankenhaus ermittelt.

Zusätzlich waren mögliche Unterschiede in der Organdysfunktion bzw. des Organversagens zwischen den beiden Studiengruppen von Interesse. Hierzu wurde zum einen der SOFA-Score ermittelt (Vincent et al. 1996) und zum anderen die akute postoperative Nierenschädigung anhand der AKIN-Stadien analysiert (Mehta et al. 2007).

Insgesamt zeigten sich in unserer Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe bezüglich der postoperativen Ereignisse.

Außerhalb der Signifikanzgrenzen fanden sich allerdings in der RIPC-Gruppe tendenziell geringere Raten an postoperativen Ereignissen, insbesondere der Re-Intubationen und des SOFA-Scores nach 24 Stunden.

Zusätzlich fällt auf, dass in der Interventionsgruppe signifikant mehr Patienten kardiovaskuläre Vorerkrankungen aufwiesen. Dies zeigte sich an einer signifikant höheren Rate an Patienten mit einem arteriellen Hypertonus, vorangegangenen Myokardinfarkt sowie der Einnahme von Beta-Blockern. Der mögliche Einfluss von Co-Morbiditäten oder Begleitmedikation auf den Effekt der RIPC wird später in dieser Arbeit diskutiert.

4.2 Beurteilung des postoperativen Intensiv- und Krankenhausaufenthalts

Im Anschluss an die Herzoperation wurden alle Patienten auf die kardiochirurgische Intensivstation aufgenommen. Dort erfolgte im Verlauf die Extubation und bei weiterer Stabilisierung die Verlegung auf die periphere Station.

Es wurde die Gabe von postoperativen Blutprodukten in beiden Studiengruppen verglichen. Hier waren keine Unterschiede erkennbar. Erwähnenswert ist, dass keine festen Kriterien für die Gabe von Blutprodukten definiert wurden, sondern diese vielmehr nach individuellen klinischen Gesichtspunkten erfolgte. Daher erscheint grundsätzlich der Einfluss der ischämischen Fern-Präkonditionierung auf diesen Punkt stark überlagert vom Handeln der Ärzte auf der ITS und isoliert schwer ermittelbar.

Der Blutverlust über die intraoperativ gelegten 2-3 Drainagen ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen der RPC-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Diese Beobachtung deckt sich mit einer Arbeit von Lomivorotov aus dem Jahre 2012 mit 80 Patienten, welche sich einer koronaren Bypass-Operation unterzogen (Lomivorotov et al. 2012).

Allerdings sind die Verluste in unserer Studie deutlich höher. So lag der Median in beiden Gruppen bei 600 ml, verglichen mit einem Wert von 392 ml in der RPC-Gruppe bzw. 408 ml in der Kontrollgruppe in der russischen Studie. Da Lomivorotov die Daten nur in ml/kg KG angegeben hat, wurden sie hier zur besseren Vergleichbarkeit für einen Patienten mit 80 kg KG angegeben. Gründe für den erhöhten postoperativen Drainageverlust der vorliegenden Studie mag in dem vergleichsweise risikobehafteteren Patientenkontext zu finden sein. Dies zeigt sich zum einen in der Tatsache, dass wir auch Kombinationseingriffe am Herzen einschlossen und damit die Komplexität der Operationen und die HLM-Zeit erhöhten. Zum anderen zeigten unsere Patienten einen höheren additiven EuroSCORE von im Median 4 verglichen mit Werten im Durchschnitt von 2,2 (RPC) und 2,5 (Kontrollgruppe) bei Lomivorotov. Auch befanden sich in der Studie von Lomivorotov im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit keine Patienten mit einem Diabetes mellitus.

Kardiochirurgische Patienten, welche mithilfe der HLM operiert werden, kommen intubiert und beatmet auf die ICU und werden dort bei ausreichender Vigilanz, Normothermie, vorhandenen Schutzreflexen sowie einem adäquaten Gasaustausch extubiert.

Einige Studien befassten sich im Zusammenhang mit der ischämischen Fern-Präkonditionierung auch mit der postoperativen Beatmungsdauer.

Es wurde in der vorliegenden Arbeit der gesamte postoperative Zeitraum ermittelt, in dem sich die Patienten als invasiv beatmungspflichtig darstellten. Daher addierten wir etwaige Re-Intubationszeiten zu einer gesamten Beatmungsdauer.

Ein Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen war nicht zu erkennen. Ein positiver Einfluss der ischämischen Fern-Präkonditionierung auf die Lungenfunktion im Sinne einer schnelleren Entwöhnung vom Respirator ist also nicht nachweisbar.

Rahman et al. untersuchten ebenfalls die postoperative Beatmungsdauer bei Bypass-Operationen im Jahre 2010 (Rahman et al. 2010). Auch hier fanden sich keine Unterschiede mit statistischer Signifikanz. Die Beatmungszeiten in der Studie von Rahman et al. mit 14,9 h (RIPC-Gruppe) bzw. 15,6 h (Kontrollgruppe) sind insgesamt vergleichbar mit denen unserer Studie. Auch Thielmann et al. ermittelten ähnliche Ergebnisse, ohne einen Effekt der ischämischen Fern-Präkonditionierung auf die Dauer der maschinellen Beatmung auf der ICU nachweisen zu können (Thielmann et al. 2010).

Die postoperative Beatmungsdauer stellt einen entscheidenden Faktor für die Verweildauer auf der Intensivstation dar und eine Verkürzung wäre sowohl ökonomisch als auch für den weiteren Genesungsverlauf des Patienten vorteilhaft (Dembinski 2012). So führt eine prolongierte maschinelle Beatmung oftmals zu einem beatmungsassoziierten Lungenschaden in Folge eines hohen alveolären Druckes (Gattinoni et al. 2010). Im besonderen Maße ist dies bei Auftreten von Atelektasen der Fall, da zur Eröffnung dieser unphysiologisch hohe Beatmungsdrücke notwendig sind. Weitere Probleme sind beatmungsassoziierte Pneumonien. In diesem Zusammenhang sind Inzidenzen von 8 % - 28 % bei länger als 24 h beatmeten Patienten bekannt (Reid et al. 1994). Zusätzlich treten mit zunehmender Beatmungsdauer beatmungsbedingte Zwerchfelldysfunktionen auf. Hierbei liegt eine Kombination aus einer Atrophie und einer Dystrophie des wichtigsten Atemmuskels vor, welche das pulmonale Weaning erschwert und verlängert (Jaber et al. 2011). Ein weiterer problematischer Punkt bei intubierten Patienten auf Intensivstationen sind Kehlkopfverletzungen. Eine Studie aus dem Jahre 2010 mit 136 Patienten und einer Intubationsdauer von mehr als 24 h wies bei 73 % in einer laryngoskopischen Untersuchung nach Extubation Kehlkopfschäden wie Ulzerationen, Schleimhautödeme oder Stimmbandimmobilitäten auf (Tadie et al. 2010).

Diese Beispiele unterstreichen die Sinnhaftigkeit, die postoperative Beatmungsdauer zu minimieren.

In diesem Zusammenhang wurde auch das Verfahren der Fast-Track Chirurgie entwickelt. Hierbei soll durch verschiedene Maßnahmen die Rekonvaleszenz der Patienten beschleunigt werden und somit zum einen mögliche postoperative Komplikationen vermieden und zum

anderen die ökonomische Belastung durch verkürzte Aufenthalte auf der Intensivstation bzw. dem Krankenhaus verringert werden (Kehlet 2005). In der Kardiochirurgie stellt die frühe Extubation, also noch im Operationssaal oder innerhalb der ersten sechs Stunden postoperativ, die Schlüsselmethode der Fast-Track Chirurgie dar (Hickey und Cason 1995). Verglichen mit diesem Ansatz wirken die postoperativen Beatmungsdauern der vorliegenden Studie recht hoch. Allerdings muss hierzu erwähnt werden, dass eine frühzeitige Extubation auch zu einer Stresssituation für den Patienten führt, welche möglicherweise den myokardialen Sauerstoffverbrauch erhöht. Daher ist immer eine Selektion erforderlich, welche Patienten von diesem Konzept profitieren.

Die RIPC hatte in der vorliegenden Studie keinen Effekt auf die Beatmungsdauer.

Eng verknüpft mit der Beatmungsdauer ist die Liegezeit auf der ITS. Nach der Extubation erfolgte im nächsten Schritt bei adäquater Orientierung, hämodynamischer Stabilität sowie einem suffizienten Gasaustausch die Übernahme auf die periphere Station.

Bei den Patienten der vorliegenden Arbeit unterschied sich die postoperative ITS-Aufenthaltsdauer zwischen den beiden Studiengruppen nicht, sondern lag im Median jeweils bei 22 h. Im Übrigen erscheint die Aufenthaltsdauer unserer Patienten verglichen mit denen in der Literatur insgesamt recht kurz. So lagen in einer britischen Studie aus dem Jahre 2010 Patienten nach einer Bypass-Operation 3 Tage und in einer russischen Studie aus dem Jahre 2012 1,9 Tage auf der ITS (Rahman et al. 2010 und Lomivorotov et al. 2012). Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der RIPC-Gruppe wurden auch hier nicht nachgewiesen. Interessant ist der vergleichsweise kurze Aufenthalt der Patienten der vorliegenden Studie insofern, als dass wie bereits oben erwähnt unser Patientenklientel ein höheres Risikoprofil besaß als das der verglichenen Studien. Die RIPC hatte in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die ITS-Aufenthaltsdauer.

Ebenfalls von Interesse ist die Frage nach der gesamten postoperativen Krankenhausverweildauer. Eine Metaanalyse von D'Ascenzo et al. untersuchte drei Studien, bei denen die ischämische Fern-Präkonditionierung im Rahmen einer Bypass-Operation angewandt wurde (D'Ascenzo et al. 2012). Eine Reduktion der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus konnte nicht ermittelt werden. Vielmehr zeigten sich in zwei der drei Studien sogar eine minimal verlängerte KH-Dauer in der RIPC-Gruppe und in einer Studie identische Werte. Insgesamt verweilten die Patienten mit etwas weniger als 6 Tagen (Thielmann et al. 2010), 8 Tagen (Rahman et al. 2010) sowie unter 8 Tagen (Hong et al. 2010) sogar kürzer im Krankenhaus als in der vorliegenden Arbeit. Dazu muss allerdings erwähnt werden, dass die

postoperative Verweildauer im Krankenhaus selbstverständlich sehr individuellen Maßstäben des jeweiligen Landes und auch des Hauses unterliegt.

Unsere Studie ergab einen nicht signifikanten Unterschied in der gesamten postoperativen Krankenhausverweildauer zugunsten der RIPC-Gruppe. Diese lag im Median mit 9 Tagen kürzer im Krankenhaus als die Kontrollgruppe mit im Median 10,5 Tagen.

Gründe hierfür zu nennen ist selbstverständlich recht spekulativ, doch zumindest scheinen sich die Patienten der RIPC-Gruppe etwas schneller nach der Herz-Operation regeneriert zu haben, sodass eine Verlegung in die Rehabilitationseinrichtung möglich erschien. Grundsätzlich sind Ursachen für eine beschleunigte Krankenhausesentlassung multifaktorieller Natur. Vorstellbar wären aber eine geringere Rate an postoperativen Ereignissen über eine verbesserte Wundheilung bis hin zu einem schnelleren Wiederherstellen eines zufrieden stellenden Allgemeinzustands. Die Frage einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes durch ischämische Fern-Präkonditionierung nach Herz-Operationen behandelt also einen komplexen Prozess. Sowohl kardiale als auch pulmonale und neurologische Effekte beeinflussen mutmaßlich diesen Punkt. Eine klare Aussage ist nach unserer Arbeit und der Studienlage nicht zu treffen, doch scheint RIPC unter Berücksichtigung der geringen Stichprobe (n= 120) eher keinen Effekt zu erzielen.

4.3 Beurteilung der Ereignisse auf der Intensivstation

Ereignisse und Komplikationen im postoperativen Intensivstationsaufenthalt nach Herzoperationen mithilfe der Herz-Lungen-Maschine treten in nicht zu verachtender Häufigkeit auf und können dann eine entscheidende Hürde auf dem Weg zu einem befriedigenden Heilungsverlauf des Patienten darstellen.

In bis zu 10 % der Fälle treten beispielsweise ausgeprägte pulmonale Insuffizienzen bis hin zum Vollbild des ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) auf (Ng et al. 2002). Insbesondere tritt dies bei pulmonal vorerkrankten Patienten auf, doch im Zuge einer alternden Gesellschaft werden zunehmend auch multimorbide Menschen operiert. Auch in der vorliegenden Studie litten 12 % (RIPC-Gruppe) bzw. 11 % (Kontrollgruppe) an Asthma bronchiale oder COPD.

Auch renale Komplikationen werden recht häufig beschrieben. Hierbei reicht die Spanne von vorübergehenden Einschränkungen der Nierenfunktion in bis zu 30 % der Fälle (Rosner und Okusa 2006) bis hin zur postoperativen Dialysepflichtigkeit in ca. 1 – 2 % der Fälle (Chertow et al. 1997).

Neben zerebralen und kardialen Funktionsstörungen ist insbesondere eine Kombination dieser Probleme im Sinne eines Multiorganversagens mit einer Mortalität von 30 % - 40 % gefürchtet (Angus und Wax 2001).

Vor diesem Hintergrund haben wir in der vorliegenden Studie die postoperative Organfunktion aller Patienten anhand des additiven SOFA-Scores untersucht, um mögliche Unterschiede der beiden Studiengruppen zu detektieren. Der SOFA-Score stellt eine recht einfache Möglichkeit auf der ICU dar, die aktuelle Funktion von sechs Organsystemen anhand eines kumulierten Punktwertes zu ermitteln, wobei höhere Werte eine schlechtere Organfunktion anzeigen (Vincent et al. 1996).

Da der SOFA-Score jeweils alle 24 h während des Aufenthaltes auf der Intensivstation erhoben wurde, liegt der Wert am ersten Tag wegen der hohen Patientenanzahl am häufigsten vor. Die meisten Studienteilnehmer wurden innerhalb dieser Zeit bereits auf die periphere Station verlegt, sodass die weiteren maximal 4 durchgeführten Analysen mit einer sehr geringeren Stichprobe erfolgten und daher im recht hohen Maße von dem individuellen Verlauf dieser Patienten abhängen.

Der additive SOFA-Scorewert nach 24 Stunden lag in der Interventionsgruppe mit 6 im Median niedriger als der Wert von 7 in der Kontrollgruppe. Dagegen lagen die Werte im weiteren Verlauf der kleiner werdenden Patientenanzahl in der Kontrollgruppe ohne RIPC etwas niedriger als in der Gruppe mit RIPC. Allerdings waren alle Daten statistisch nicht signifikant. Als Tendenz lassen unsere Ergebnisse erkennen, dass eine perioperative Organprotektion durch ischämische Fern-Präkonditionierung lediglich einen leichten positiven Einfluss auf die unmittelbare postoperative Phase haben könnte. Bei einer Liegedauer von mehr als 48 h überdecken die individuell unterschiedlichen Genesungsverläufe bei dieser kleinen Stichprobe mögliche RIPC-Effekte.

In der Literatur sind bislang keine Studien beschrieben, welche den SOFA-Score im Zusammenhang mit der RIPC in der Herzchirurgie anwandten. Eine der ersten RIPC-Studien am Patienten zeigte bei kardiochirurgischen Kindern verbesserte postoperative Werte der pulmonalen und kardialen Situation auf der ICU (Cheung et al. 2006). Jüngere Arbeiten dagegen zeigten oftmals keinen Effekt der ischämischen Fern-Präkonditionierung auf Organfunktionen während des postoperativen Intensivaufenthaltes (Rahman et al. 2010 und Young et al. 2012). In diesem Zusammenhang gibt es widersprüchliche Daten, ob RIPC insbesondere bei Hochrisikopatienten, wie sie auch in unserer Studie eingeschlossen wurden, im gleichen Ausmaß wirkt wie beispielsweise in der reinen Klappenchirurgie (Choi et al. 2011).

Ein weiterer Fokus der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung von postoperativen Nierenfunktionsstörungen anhand der AKIN-Stadien (Mehta et al. 2007). Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erzielen, wurden Patienten mit einem präoperativen Kreatininwert von $>2,0$ mg/dl ausgeschlossen.

Ein möglicher positiver Einfluss der ischämischen Fern-Präkonditionierung auf die Niere am Menschen wurde erstmals 2007 nach Operation eines abdominellen Aorten-Aneurysmas beschrieben (Ali et al. 2007). Im weiteren Verlauf gab es in einer retrospektiven Analyse auch Hinweise auf einen Effekt nach einer Bypass-Operation (Venugopal et al. 2010).

Im Jahre 2011 untersuchten Zimmermann et al. in einer Studie mit 120 Patienten explizit, ob RIPC einen Einfluss auf das Entstehen eines akuten Nierenversagens nach verschiedenen kardiochirurgischen Eingriffen hat (Zimmerman et al. 2011). Postoperativ wurden in der genannten Arbeit dem AKIN-Stadium I 10 % (RIPC) bzw. 39 % (Kontrollgruppe) und dem AKIN-Stadium II 2 % (RIPC) bzw. 8 % (Kontrollgruppe) zugerechnet, so dass der RIPC ein reno-protectiver Effekt zugeschrieben wurde. Die Arbeit ist vergleichbar mit der vorliegenden, da zum einen neben Bypass-Eingriffen auch solche an den Herzklappen und Kombinationseingriffe eingeschlossen wurden und zum anderen auch Patienten mit einem Diabetes mellitus berücksichtigt wurden.

Allerdings lassen sich in unserer Studie diese positiven Ergebnisse nicht wiederfinden. So zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen, wobei insgesamt jeweils 90 % keine Funktionseinschränkung aufwiesen. Damit ist in unserer Arbeit also das Vorkommen von Nierenfunktionsstörungen insgesamt trotz vergleichbarer Ein- und Ausschlusskriterien relevant niedriger. Grund hierfür ist möglicherweise, dass die Patienten der amerikanischen Studie mehr Begleiterkrankungen aufwiesen und daher ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen, insbesondere Nierenversagen, besaßen.

Interessant ist grundsätzlich, auch wenn unsere Ergebnisse die These nicht stärken konnten, warum RIPC laut Studienlage einen Benefit in der Nierenfunktion nach kardiochirurgischen Eingriffen mit HLM zu erreichen scheint. So finden sich gewisse Parallelen in der vermuteten Pathogenese des akuten Nierenversagens und des protektiven Effektes der ischämischen Fern-Präkonditionierung.

Es wird postuliert, dass im Zuge der Operation auftretende inflammatorische, aber auch ischämische Vorgänge an den tubulären Epithelzellen der Niere sowie nachfolgende Reperfusionsschäden ursächlich sind (Rosner und Okusa 2006). Das Gesamtbild des akuten Nierenversagens ist sicherlich multifaktoriell. So ist im Rahmen der Anwendung der HLM eine Form des `Systemic Inflammatory Response Syndrom` (SIRS) zu vermuten. Aber auch

der große operative Eingriff per se, abgesehen vom Einsatz der HLM, stellt einen potentiellen Auslöser eines SIRS dar (Levy et al. 2003). Zusätzlich scheinen auch im Rahmen der Operation und der Narkose hämodynamische Schwankungen (Urzua et al. 1992) und Mikroembolisationen ursächlich zu sein (Blauth 1995).

RIPC induziert, so konnte auf molekularbiologischer Ebene gezeigt werden, eine Modulation der leukozytären inflammatorischen Genexpression im Sinne einer Unterdrückung einer proinflammatorischen Gentranskription (Konstantinov et al. 2004). In diesem Zusammenhang wurde beispielsweise ein verringertes Niveau von Interleukin-6 (Wei et al. 2001) und TNF- α (Konstantinov et al. 2004) nach RIPC gezeigt. Genau diese Botenstoffe sind auch in der Pathogenese des akuten Nierenversagens nach Herzoperationen beschrieben (Cremer, J. et al. 1996). Eine Nephroprotektion durch ischämische Fern-Präkonditionierung im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen erscheint also aufgrund ähnlicher Mechanismen weiterhin durchaus plausibel, auch wenn die Ergebnisse der vorliegenden Studie dies nicht belegen können.

Schließlich fällt in unserer Studie in der Interventionsgruppe eine geringere Rate notwendiger Wiederaufnahmen auf die Intensivstation, einer Re-Intubation oder sogar einer Re-Operation auf. Letzteres ist statistisch im signifikanten Bereich angesiedelt. Hierbei sind die drei genannten Punkte sicherlich im Zusammenhang zu sehen, da beispielsweise eine Verschlechterung der respiratorischen Situation auf der peripheren Station oft neben der Wiederaufnahme auf die ICU auch mit einer erneuten Intubation verbunden ist. Re-Intubation lediglich im Zuge einer Re-Operation zählte nicht hierzu.

Es sind ähnliche Mechanismen, durch welche RIPC eine Protektion und damit die oben genannten geringeren Häufigkeiten erreicht, denkbar. So ist durch eine geringere Ausschüttung proinflammatorischer Interleukine (Konstantinov et al. 2004) eine Verhinderung eines SIRS denkbar. Ein SIRS könnte zum einen ein möglicher Grund für eine Wiederaufnahme auf die ICU darstellen, zum anderen spielen erhöhte Interleukin-6-Spiegel bei der Entwicklung eines ARDS eine Rolle (Meduri et al. 1995), welcher, wie oben beschrieben, durch RIPC verringert sind. In diesem Kontext wäre also möglicherweise eine geringere Rate an Re-Intubationen nach ischämischer Fern-Präkonditionierung erklärbar.

4.4 Einflussfaktoren und Methodenkritik

Die vorliegenden Daten müssen differenziert betrachtet werden. Die Zugehörigkeit zu einer der beiden Studiengruppen erfolgte per Randomisierung um möglichst vergleichbare Gruppen

zu bilden. Trotzdem fällt in der Interventionsgruppe ein signifikant höheres kardiovaskuläres Risikoprofil auf, z. B. durch eine erhöhte Rate an arteriellem Hypertonus und vorangegangenen Myokardinfarkten sowie der vermehrten Einnahme von Beta-Blockern und Calcium-Antagonisten. Möglicherweise wurden also die Ergebnisse der RIPC-Gruppe negativ durch diese Voraussetzungen beeinflusst.

Es gibt Hinweise, dass die Einnahme von Beta-Blockern einen eher hemmenden Einfluss auf die Präkonditionierung des Herzens haben könnte. Erklärbar ist dies durch beta-adrenerge Signalwege, welche eine Rolle bei der Kardioprotektion durch RIPC spielen sollen (Lange et al. 2009). Diese Wege wären durch regelmäßige Einnahme von Beta-Blockern also möglicherweise gestört.

Das signifikant häufigere Vorkommen von vorangegangenen Myokardinfarkten in der RIPC-Gruppe mit einhergehenden Remodelingvorgängen im Herzmuskelgewebe mag den RIPC-Effekt abgeschwächt haben. Es ist anzunehmen, dass dieser Stimulus lediglich im vitalen Gewebe funktioniert. Außerdem ist grundsätzlich das Risiko für Komplikationen nach der Herz-Operation für Patienten mit einer Herzinfarktanamnese sicherlich erhöht.

Von generellem Interesse ist, ob weitere typische Komorbiditäten der KHK-Patienten einen Einfluss auf den Effekt der RIPC haben. Anhaltspunkte in der Literatur legen nahe, dass der Effekt der ischämischen Präkonditionierung im Zusammenhang mit Diabetes mellitus einen schwächeren Effekt zu haben scheint. Dies wurde zunächst an der Ratte erforscht (Tosaki et al. 1996), im weiteren Verlauf ergaben sich allerdings auch solche Hinweise am menschlichen Myokard (Sivaraman et al. 2010). Unsere Studie schloss bewusst Patienten mit Diabetes mellitus ein. Eine mögliche Abschwächung der Intervention bei den 19 % Diabetekern ist daher nicht auszuschließen.

In diesem Zusammenhang muss auch bedacht werden, dass die Einnahme von Glibenclamid bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II den RIPC-Effekt scheinbar abmildert (Loukogeorgakis et al. 2007). Gründe hierfür sind in der durch dieses Medikament ausgelösten Blockade des ATP-sensitiven Kalium-Kanals in der Beta-Zelle des Pankreas zu finden. Dies führt zu der gewünschten Steigerung der Insulinfreisetzung. Ein vermuteter Mechanismus der ischämischen Fern-Präkonditionierung besteht allerdings in der Aktivierung des mitochondrialen Kalium-Kanals und einer damit einhergehenden Inhibition der Apoptose (Heidbreder et al. 2008). Um diese vermutete Blockade des Signalweges zu umgehen, schlossen wir in unserer Studie nur Patienten ohne Einnahme von Glibenclamid ein.

Prinzipiell bestand das Ziel dieser Arbeit darin, den Einfluss der ischämischen Fern-Präkonditionierung bei Hochrisikopatienten zu untersuchen, welche sich auch dem gesamten

Spektrum der Herzchirurgie unterzogen. Bisher lag der Schwerpunkt der positiven Ergebnisse von RIPC in der erwachsenen Herzchirurgie eher im Bereich der reinen Koronarchirurgie bei Niedrigrisikopatienten (Jenkins et al. 1997 und Hausenloy et al. 2007). Es ist daher allerdings bei unserem Patientenkontext möglich, dass eine naturgemäß höhere Komplikationsrate den Einfluss von RIPC überdeckt hat.

Das Ausschlusskriterium der Niereninsuffizienz wurde mit einem präoperativen Kreatininwert von $> 2,0$ mg/dl festgesetzt. Dies ist ein recht hoher Wert und schränkt daher eventuell die Aussagekraft eines postoperativ erworbenen akuten Nierenversagens ein.

Zuletzt muss auch bedacht werden, dass nur am Universitätsklinikum Schleswig – Holstein, Campus Kiel, Patienten rekrutiert wurden und zusätzlich die Studie aus einer begrenzten Anzahl von 120 Patienten bestand. Eine allgemeine Übertragbarkeit der Ergebnisse kann daher nicht erfolgen.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Datenlage zur perioperativen Organprotektion durch RIPC im Rahmen von Herz-Operationen ist in der internationalen Literatur recht widersprüchlich. So gibt es einige viel versprechende Ergebnisse, insbesondere im Bereich der Koronarchirurgie (D'Ascenzo et al. 2012 und Hausenloy et al. 2007), aber auch der Klappenchirurgie (Li et al. 2010). Allerdings wird die Euphorie durch einige neutrale Ergebnisse gebremst. So beschrieb eine britische Studie mit 162 Nicht-Diabetes-Patienten, welche sich einer Bypass-Operation unterzogen, keinen nennenswerten Vorteil für RIPC (Rahman et al. 2010). Ebenso zeigte auch eine russische Arbeit mit einem ähnlichen Patientenkontext lediglich eine geringe Überlegenheit des `Cardiac Index` temporär postoperativ in der RIPC-Interventionsgruppe (Lomivorotov et al. 2012).

Im Rahmen des Projektes, aus dem auch die Ergebnisse für die vorliegende Studie stammen, wurden zusätzlich weitere Daten untersucht. Der Schwerpunkt dieser experimentellen Analyse lag in zellulären und molekularen Mechanismen im Zusammenhang mit RIPC (Albrecht et al. 2013). Es konnte ein Einfluss von RIPC auf Apoptose, Inflammation und Zelluntergang am Herzen bei herzchirurgischen Patienten nachgewiesen werden. So fanden sich in der Interventionsgruppe erhöhte Level von HIF-1 α (Hypoxia inducible Factor-1 α) im rechten Vorhofgewebe, welches für eine Kardioprotektion im Zusammenhang mit RIPC verantwortlich gemacht wird (Mahfoudh-Boussaid et al. 2012). Zusätzlich entdeckten Albrecht et al. Hinweise für eine geringere Apoptose-Aktivität im Myokard nach RIPC, da

hier die Stabilität von Procaspase-3 erhöht war. Dieses Protein ist eine inaktivierte Form der Apoptose-Effektors Caspase-3 (Riedl und Shi 2004). Eine weitere Untersuchung ergab eine erhöhte Konzentration von IL-1 β im Herzgewebe. Die Funktion dieses Zytokins ist zwar noch umstritten, doch gibt es klare Anhaltspunkte für eine regulierende Rolle im Entzündungsprozess (Gabay et al. 2010). In der Zusammenschau mit zusätzlich gefundenen signifikant geringeren Troponin T-Levels postoperativ wäre ein potentiell kardioprotektiver Effekt durch RIPC durchaus denkbar und anhand der publizierten Daten nachvollziehbar (Albrecht et al. 2013).

Zudem gibt es einige Hinweise, dass der Effekt der ischämischen Fern-Präkonditionierung durch verschiedene Anästhetika beeinflusst werden könnte. Widersprüchliche Daten liegen zur Interaktion von RIPC und volatilen Anästhetika vor. Sowohl ein eigener protektiver Einfluss bei Einsatz in der Herzchirurgie (Landoni et al. 2007) als auch eine negative Beeinflussung des RIPC-Effekts sind beschrieben (Zhou et al. 2012). Eine Studie aus Deutschland konnte kürzlich eine Reduktion des myokardialen Zellschadens nach RIPC bei Einsatz von Isofluran zeigen, nicht jedoch bei Einsatz von Propofol (Kottenberg et al. 2012).

Diese Ergebnisse sind deshalb von besonderer Bedeutung, da alle Patienten in der aktuellen Studie mit Propofol narkotisiert wurden. Insofern ist hier eine relevante Interaktion zwischen Propofol und potentiellen RIPC-Effekten nicht auszuschließen. Eine weitere Klärung dieser Frage erscheint wichtig, um eine mögliche Integration von ischämischer Fern-Präkonditionierung in den klinischen Alltag zu optimieren.

Insgesamt fällt auf, dass eine Reduktion des postoperativen Troponin-Spiegels (Thielmann et al. 2010 und Hausenloy et al. 2007) und damit des Reperfusionsschadens am Herzen vielfach nachgewiesen wurde, allerdings für den klinischen Alltag und das Outcome des Patienten entscheidende Punkte noch eines klaren Beweises bedürfen. Von besonderem Interesse sind daher die Ergebnisse bereits laufender multizentrischer Studien mit einer hohen Patientenanzahl (Hausenloy et al. 2012 und Meybohm et al. 2012).

Die Studie von Meybohm et al. stellt ein Folgeprojekt der vorliegenden Pilotstudie dar und versucht aus dieser gewonnenen Erkenntnisse umzusetzen. So wird als Lehre aus den etwas ungleich vorerkrankten Studiengruppen - mit wie oben beschrieben erhöhtem Auftreten von arterieller Hypertonie und vorangegangenen Myokardinfarkten der RIPC-Gruppe - eine Stratifizierung anhand des EuroScores vorgenommen, um Dysbalancen zu reduzieren.

5. Zusammenfassung

Der Effekt einer absichtlich induzierten vorübergehenden Ischämie an einem entfernten Organ (RIPC) bietet eine interessante Option zur perioperativen Organprotektion. Insbesondere in der Herzchirurgie ist die Komplikationsrate zusätzlich zu dem großen und invasiven Eingriff auch aufgrund einer oftmals begleitenden Entzündungsreaktion durch den Fremdoberflächenkontakt des Blutes mit der Herz-Lungen-Maschine (HLM) und eines Ischämie-/ Reperfusionsschadens durch die Klemmung der Aorta ascendens noch recht hoch. Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss von RIPC im Rahmen elektiver kardiochirurgischer Eingriffe auf typische klinische Endpunkte im postoperativen Intensivaufenthalt und mögliche Organdysfunktionen.

Hierzu wurden 120 Patienten, welche sich verschiedenen herzchirurgischen Eingriffen unter Zuhilfenahme der HLM unterzogen, in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe randomisiert zugeteilt. Die Auswertung umfasste den `Sequential Organ Failure Assessment-Score` (SOFA-Score), die Kriterien der `Acute Kidney Injury Network` (AKIN-Kriterien) zur Darstellung der postoperativen Nierenfunktion, verschiedene weitere Parameter des Intensivaufenthaltes wie der Bedarf an Blutprodukten, Drainageverluste, Beatmungsdauer, Liegedauer, weitere Ereignisse sowie die Krankenhausverweildauer.

Die Durchführung der Ischämie mithilfe einer Blutdruckmanschette stellte sich als sehr einfache Methode dar und ließe sich von technischer Seite her problemlos in den klinischen Alltag integrieren.

Es zeigten sich bei den erhobenen Endpunkten zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede. Allerdings fanden sich außerhalb der Signifikanzgrenzen in der RIPC-Gruppe tendenziell geringere Raten an postoperativen Ereignissen, insbesondere der Re-Intubationen und des SOFA-Scores nach 24 Stunden postoperativ. Das Patientenkollekt der RIPC-Gruppe wies signifikant mehr kardiovaskuläre Vorerkrankungen auf, erkennbar an einer erhöhten Rate an Patienten mit einem arteriellen Hypertonus, vorangegangenen Myokardinfarkt sowie der Einnahme von Beta-Blockern. Insbesondere Myokardinfarkte und Beta-Blocker scheinen nach Studienlage einen eher hemmenden Einfluss auf die RIPC-Wirkung zu haben. Da auch weitere Ko-Morbiditäten und Anästhetika eine Rolle in der Effektivität von RIPC zu spielen scheinen, sind weitere große multizentrische Studien nötig, das Potential einer Etablierung dieser viel versprechenden Methode im klinischen Alltag wissenschaftlich zu klären.

6. Literaturverzeichnis

Albrecht, M., et al. (2013): Remote ischemic preconditioning regulates HIF-1 α levels, apoptosis and inflammation in heart tissue of cardiosurgical patients: a pilot experimental study. *Basic Res Cardiol*, 108, 314.

Alghamdi, A. A.Latter, D. A. (2006): Pulsatile versus nonpulsatile cardiopulmonary bypass flow: an evidence-based approach. *J Card Surg*, 21, 347-354.

Ali, Z. A., et al. (2007): Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Circulation*, 116, I98-105.

Allan, C. K., et al. (2010): The relationship between inflammatory activation and clinical outcome after infant cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 111, 1244-1251.

Angus, D. C.Wax, R. S. (2001): Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med*, 29, S109-116.

Baehner, T., et al. (2012): [Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery]. *Anaesthesist*, 61, 846-856.

Birnbaum, Y., et al. (1997): Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit. *Circulation*, 96, 1641-1646.

Blauth, C. I. (1995): Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 59, 1300-1303.

Boeken, U., et al. (2005): Neurological complications after cardiac surgery: risk factors and correlation to the surgical procedure. *Thorac Cardiovasc Surg*, 53, 33-36.

Chaney, M. A., et al. (2000): Protective ventilation attenuates postoperative pulmonary dysfunction in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 14, 514-518.

Chertow, G. M., et al. (1997): Preoperative renal risk stratification. *Circulation*, 95, 878-884.

Cheung, M. M., et al. (2006): Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol*, 47, 2277-2282.

Choi, Y. S., et al. (2011): Effect of remote ischemic preconditioning on renal dysfunction after complex valvular heart surgery: a randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 142, 148-154.

Cremer, J. (2006). "Koronarchirurgie noch besser als ihr Ruf, Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, DGTHG Online - 20. Februar 2006." from http://www.dgthg.infoworks.de/downloads/presse_pressemappe_200206.pdf.

- Cremer, J., et al. (1996): Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*, 61, 1714-1720.
- D'Ascenzo, F., et al. (2012): Remote ischaemic preconditioning in coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Heart*, 98, 1267-1271.
- De Hert, S. G. (2008): Outcome after cardiovascular surgery: where do we stand? *Curr Opin Anaesthesiol*, 21, 47-49.
- De Hert, S. G., et al. (2005): Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg*, 100, 1584-1593.
- Dembinski, R. (2012): Entwöhnung von der Beatmung. *Intensivmed.up2date*, 8, 9-22.
- Friedrich, I., et al. (2009): Cardiac surgery in the elderly patient. *Dt. Ärzteblatt*, 106, 416-422.
- Gabay, C., et al. (2010): IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 6, 232-241.
- Gattinoni, L., et al. (2010): Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med*, 38, S539-548.
- Gho, B. C., et al. (1996): Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation*, 94, 2193-2200.
- Gibbon, J. H., Jr. (1954): Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*, 37, 171-185; passim.
- Glazier, S. S., et al. (1994): Induction of ischemic tolerance following brief focal ischemia in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 14, 545-553.
- Gummert, J. F., et al. (2005): Cardiac surgery in Germany during 2004: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 53, 391-399.
- Gummert, J. F., et al. (2011): Cardiac Surgery in Germany during 2010: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 59, 259-267.
- Hausenloy, D. J., et al. (2012): Effect of remote ischemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery (ERICCA): rationale and study design of a multi-centre randomized double-blinded controlled clinical trial. *Clin Res Cardiol*, 101, 339-348.
- Hausenloy, D. J., et al. (2007): Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet*, 370, 575-579.
- Hausenloy, D. J., Yellon, D. M. (2008): Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res*, 79, 377-386.

- Heidbreder, M., et al. (2008): Remote vs. ischaemic preconditioning: the differential role of mitogen-activated protein kinase pathways. *Cardiovasc Res*, 78, 108-115.
- Hickey, R. F. Cason, B. A. (1995): Timing of tracheal extubation in adult cardiac surgery patients. *J Card Surg*, 10, 340-348.
- Hogue, C. W., Jr., et al. (2006): Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. *Anesth Analg*, 103, 21-37.
- Hong, D. M., et al. (2010): The effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Anaesth Intensive Care*, 38, 924-929.
- Iglesias-Garriz, I., et al. (2001): Pre-infarction angina elicits greater myocardial viability on reperfusion after myocardial infarction: a dobutamine stress echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 37, 1846-1850.
- Jaber, S., et al. (2011): Clinical review: ventilator-induced diaphragmatic dysfunction--human studies confirm animal model findings! *Crit Care*, 15, 206.
- Jenkins, D. P., et al. (1997): Ischaemic preconditioning reduces troponin T release in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart*, 77, 314-318.
- Jennings, R. B., et al. (1960): Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol*, 70, 68-78.
- Karkouti, K., et al. (2005): Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 129, 391-400.
- Kehlet, H. (2005): Fast-track colonic surgery: status and perspectives. *Recent Results Cancer Res*, 165, 8-13.
- Konstantinov, I. E., et al. (2004): The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics*, 19, 143-150.
- Kottenberg, E., et al. (2012): Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but not propofol - a clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*, 56, 30-38.
- Laffey, J. G., et al. (2002): The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*, 97, 215-252.
- Landoni, G., et al. (2007): Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 21, 502-511.
- Lange, M., et al. (2009): Desflurane-induced postconditioning is mediated by beta-adrenergic signaling: role of beta 1- and beta 2-adrenergic receptors, protein kinase A, and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II. *Anesthesiology*, 110, 516-528.

- Levy, M. M., et al. (2003): 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 29, 530-538.
- Li, L., et al. (2010): Remote preconditioning reduces myocardial injury in adult valve replacement: a randomized controlled trial. *J Surg Res*, 164, e21-26.
- Liem, D. A., et al. (2002): Sites of action of adenosine in interorgan preconditioning of the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283, H29-37.
- Lomivorotov, V. V., et al. (2012): Remote ischaemic preconditioning does not protect the heart in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 15, 18-22.
- Loukogeorgakis, S. P., et al. (2007): Transient limb ischemia induces remote preconditioning and remote postconditioning in humans by a K(ATP)-channel dependent mechanism. *Circulation*, 116, 1386-1395.
- Maharaj, C. Laffey, J. G. (2004): New strategies to control the inflammatory response in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*, 17, 35-48.
- Mahfoudh-Boussaid, A., et al. (2012): Ischemic preconditioning reduces endoplasmic reticulum stress and upregulates hypoxia inducible factor-1alpha in ischemic kidney: the role of nitric oxide. *J Biomed Sci*, 19, 7.
- Mathew, J. P., et al. (2004): A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*, 291, 1720-1729.
- Mathew, J. P., et al. (2003): Lower endotoxin immunity predicts increased cognitive dysfunction in elderly patients after cardiac surgery. *Stroke*, 34, 508-513.
- Meduri, G. U., et al. (1995): Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest*, 107, 1062-1073.
- Mehta, R. L., et al. (2007): Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, 11, R31.
- Meybohm, P., et al. (2012): Remote ischaemic preconditioning for heart surgery. The study design for a multi-center randomized double-blinded controlled clinical trial--the RIPHeart-Study. *Eur Heart J*, 33, 1423-1426.
- Moreno, R., et al. (1999): The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med*, 25, 686-696.
- Muller, H., et al. (1989): Lysosomal enzyme activity influenced by various types of respiration during extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg*, 37, 65-71.
- Murry, C. E., et al. (1986): Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 74, 1124-1136.

- Nashef, S. A., et al. (1999): European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*, 16, 9-13.
- Nathan, H. J., et al. (2001): Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *Circulation*, 104, I85-91.
- Newman, M. F., et al. (2001): Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 344, 395-402.
- Ng, C. S., et al. (2002): Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest*, 121, 1269-1277.
- Pegg, T. J., et al. (2008): Effects of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting on early and late right ventricular function. *Circulation*, 117, 2202-2210.
- Rahman, I. A., et al. (2010): Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery: from promise to disappointment? *Circulation*, 122, S53-59.
- Reid, W. D., et al. (1994): Diaphragm injury and myofibrillar structure induced by resistive loading. *J Appl Physiol*, 76, 176-184.
- Riedl, S. J. Shi, Y. (2004): Molecular mechanisms of caspase regulation during apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 5, 897-907.
- Rosner, M. H. Okusa, M. D. (2006): Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1, 19-32.
- Schoemaker, R. G. van Heijningen, C. L. (2000): Bradykinin mediates cardiac preconditioning at a distance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278, H1571-1576.
- Selvanayagam, J. B., et al. (2004): Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury: a randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers. *Circulation*, 109, 345-350.
- Sivaraman, V., et al. (2010): Preconditioning the diabetic human myocardium. *J Cell Mol Med*, 14, 1740-1746.
- Solomon, S. D., et al. (2004): Angina pectoris prior to myocardial infarction protects against subsequent left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 43, 1511-1514.
- Tadie, J. M., et al. (2010): Post-intubation laryngeal injuries and extubation failure: a fiberoptic endoscopic study. *Intensive Care Med*, 36, 991-998.
- Thielmann, M., et al. (2010): Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury after coronary artery bypass surgery with crystalloid cardioplegic arrest. *Basic Res Cardiol*, 105, 657-664.
- Tosaki, A., et al. (1996): The evolution of diabetic response to ischemia/reperfusion and preconditioning in isolated working rat hearts. *Cardiovasc Res*, 31, 526-536.

Turman, M. A. Bates, C. M. (1997): Susceptibility of human proximal tubular cells to hypoxia: effect of hypoxic preconditioning and comparison to glomerular cells. *Ren Fail*, 19, 47-60.

Urzua, J., et al. (1992): Renal function and cardiopulmonary bypass: effect of perfusion pressure. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 6, 299-303.

Venugopal, V., et al. (2009): Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomised controlled trial. *Heart*, 95, 1567-1571.

Venugopal, V., et al. (2010): Effect of remote ischemic preconditioning on acute kidney injury in nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a secondary analysis of 2 small randomized trials. *Am J Kidney Dis*, 56, 1043-1049.

Vincent, J. L., et al. (1996): The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 22, 707-710.

Wei, M., et al. (2001): Cytokine responses in patients undergoing coronary artery bypass surgery after ischemic preconditioning. *Scand Cardiovasc J*, 35, 142-146.

Weih, M., et al. (1999): Attenuated stroke severity after prodromal TIA: a role for ischemic tolerance in the brain? *Stroke*, 30, 1851-1854.

Wolfrum, S., et al. (2005): Calcitonin gene related peptide mediates cardioprotection by remote preconditioning. *Regul Pept*, 127, 217-224.

Yadav, S. S., et al. (1999): Ischemic preconditioning protects the mouse liver by inhibition of apoptosis through a caspase-dependent pathway. *Hepatology*, 30, 1223-1231.

Yellon, D. M. Hausenloy, D. J. (2007): Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*, 357, 1121-1135.

Young, P. J., et al. (2012): A pilot study investigating the effects of remote ischemic preconditioning in high-risk cardiac surgery using a randomised controlled double-blind protocol. *Basic Res Cardiol*, 107, 256.

Zhou, C., et al. (2012): beta-Blockers and Volatile Anesthetics May Attenuate Cardioprotection by Remote Preconditioning in Adult Cardiac Surgery: A Meta-analysis of 15 Randomized Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*,

Zimmerman, R. F., et al. (2011): Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery. *Kidney Int*, 80, 861-867.

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Zeitintervalle und Manschettendruck in der Interventionsgruppe	14
Abb. 2: Ablauf des Screeningverfahrens und Verteilung der Ausschlusskriterien	22
Abb. 3: Drainageverluste 6 Stunden postoperativ	26
Abb. 4: Gesamt-Drainageverluste 24 Stunden postoperativ	26
Abb. 5: postoperative Beatmungsdauer	27
Abb. 6: Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation	28
Abb. 7: SOFA-Score nach 24 Stunden	29
Abb. 8: SOFA-Scores nach 48, 72, 96 und 120 Stunden	30
Abb. 9: postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer.....	32

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: SOFA-Score Berechnung.....	18
Tabelle 2: Demographie	23
Tabelle 3: Vorerkrankungen/ Vormedikation	24
Tabelle 4: Operative Eingriffe.....	24
Tabelle 5: Intraoperative Daten.....	25
Tabelle 6: Blutprodukte.....	25
Tabelle 7: `Acute Kidney Injury Network`-Stadien (AKIN-Stadien).....	31
Tabelle 8: Häufigkeit von weiteren postoperativen Ereignissen.....	31

9. Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortocoronare-Bypassoperation
AKE	Aortenklappenersatz
ARDS	`Acute Respiratory Distress Syndrome`
COPD	`Chronic Obstructive Lung Disease` (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
EuroSCORE	`European System for cardiac operative Risk Evaluation`
GCS	`Glasgow Coma Scale`
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IRS	Ischämie-/ Reperfusionsschaden
MAD	mittlerer arterieller Druck
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
NYHA	`New York Heart Association`
RIPC	`Remote Ischaemic Preconditioning` (ischämische Präkonditionierung)
SIRS	`Systemic Inflammatory Response Syndrom`
SOFA	`Sequential Organ Failure Assessment`

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Patrick Meybohm für die exzellente Betreuung. Von der Planung über die Durchführung der Studie bis zur Korrektur der Arbeit war seine Unterstützung stets konstruktiv und äußerst engagiert.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich allen beteiligten Anästhesisten, insbesondere auch Herrn PD Dr. med. Jochen Renner, und Pflegekräften der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin für die tatkräftige Unterstützung im Operationssaal und auf der Intensivstation.

Auch möchte ich mich bedanken bei Herrn Prof. Dr. med. Jochen Cremer, Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, allen weiteren Herzchirurgen sowie den Mitarbeitern der Stationen A1, A4, A5 und A6 für die enge Zusammenarbeit.

Mein herzlicher Dank gilt unserem Doktorandenteam, bestehend aus: Moritz Jonigkeit, Fabian Lauer, Daniela Maahs, Isabell Möllers und Sonja Schröder. Besonders in Phasen erhöhter Arbeitsdichte war die Arbeitsatmosphäre stets von hoher Hilfsbereitschaft und freundschaftlicher Zusammenarbeit geprägt.

Mein persönlicher Dank gilt meinen Eltern für die große Unterstützung und Motivation zu jedem Zeitpunkt der Arbeit.

Zuletzt danke ich selbstverständlich allen Patientinnen und Patienten, die trotz ihrer Erkrankung und des bevorstehenden Eingriffes, sich bereit erklärten, in dieser Studie mitzuwirken und uns zu unterstützen.

11. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "*Ischämische Fern-Präkonditionierung - Eine neue Option zur perioperativen Organprotektion bei herzchirurgischen Patienten?*" in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. med. Patrick Meybohm ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen, als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

12. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Torben Schütt
Geburtsdatum: 15.04.1986
Geburtsort: Kaltenkirchen
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1993-1997 Grundschole am Lakweg, Kaltenkirchen
1997-2006 Gymnasium Kaltenkirchen
06/2006 Allgemeine Hochschulreife

Hochschulstudium

10/2006-11/2012 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel
11/2012 Staatsexamen und Erlangen der Approbation als Arzt

Berufliche Laufbahn

seit 04/2013 Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie und Operativen Intensivmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. M. Steinfath)

13. Projektbezogene Publikationen

1. Meybohm P, Cremer J, Becher T, Jonigkeit M, **Schuett T**, Maahs D, Möller I, Zacharowski K, Steinfath M, Bein B (2010) Ischämische Remote Präkonditionierung- Eine neue Option zur perioperativen Organprotektion bei herzchirurgischen Patienten? Anästhesiologie und Intensivmedizin 51, 411
2. Albrecht M, Zitta K, Bein B, Renner J, Maahs D, Schroeder S, Jonigkeit M, **Schuett T**, Steinfath M, Meybohm P (2012) Remote Ischemic Preconditioning Regulates Apoptosis and Inflammation in Myocardial Tissue of Cardiac Surgical Patients. Anesthesiology, A-2688, ASA congress
3. Albrecht M, Zitta K, Bein B, Wennemuth G, Broch O, Renner J, **Schuett T**, Lauer F, Maahs D, Hummitzsch L, Cremer J, Zacharowski K, Meybohm P (2012) Remote Ischemic Preconditioning Regulates HIF-1 α Levels, Apoptosis and Inflammation in Heart Tissue of Cardiosurgical Patients. Basic Research Cardiology 2012; 107:314